



(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :  C07D 273/00, A61K 31/395		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/43965  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 8. Oktober 1998 (08.10.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/01628		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 20. März 1998 (20.03.98)			
(30) Prioritätsdaten: 197 13 626.5 2. April 1997 (02.04.97) DE			
(71) Anmelder ( <i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i> ): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).			
(72) Erfinder; und		Veröffentlicht	
(75) Erfinder/Anmelder ( <i>nur für US</i> ): JESCHKE, Peter [DE/DE]; Heymannstrasse 38, D-51373 Leverkusen (DE). HARDER, Achim [DE/DE]; Europaring 54, D-51109 Köln (DE). VON SAMSON-HIMMELSTIERNA, Georg [DE/DE]; Neuenkamper Strasse 21, D-42657 Solingen (DE). MENCKE, Norbert [DE/DE]; Grundermühle 2, D-51381 Leverkusen (DE). BONSE, Gerhard [DE/DE]; Gerstenkamp 1, D-51061 Köln (DE). IINUMA, Katsuharu [JP/JP]; 788 Kayama, Odawara-shi, Kanagawa-ken 250 (JP). SAKANAKA, Osamu [JP/JP]; 788 Kayama, Odawara-shi, Kanagawa-ken 250 (JP).		<i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).			
(54) Title: THIODEPSIPEPTIDES FOR COMBATING ENDOPARASITES AND A METHOD FOR PRODUCING THE SAME			
(54) Bezeichnung: THIODEPSIPEPTIDE ZUR BEKÄMPFUNG VON ENDOPARASITEN UND EIN VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG			
(57) Abstract			
<p>The invention relates to cyclic thiodepsipeptides, especially 18 to 24-link cyclothiodepsipeptides, cyclic thiodepsipeptides and their salts. These cyclic thiodepsipeptides are of general formula (I), wherein R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup> and R<sup>10</sup> represent, independently of each other, hydrogen, straight-chain or branched C<sub>1</sub>-alkyl, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup> and R<sup>11</sup> represent, independently of each other, hydrogen, straight-chain or branched C<sub>1</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-alkenyl, C<sub>3</sub>-6 cycloalkyl, C<sub>3</sub>-6 cycloalkyl-C<sub>1</sub>-2 alkyl, aryl-C<sub>1</sub>-2 alkyl, heteroaryl-C<sub>1</sub>-2 alkyl, aryl or heteroaryl which are optionally substituted, R<sup>9</sup> and R<sup>10</sup>, together with the atoms to which they are bonded, represent a 5 or 6-link ring which is optionally substituted, R<sup>10</sup> and R<sup>11</sup>, together with the atoms to which they are bonded, represent a 5 or 6-link ring which can be optionally interrupted by oxygen, sulfur, sulfoxyl or sulfonyl and is optionally substituted, R<sup>3</sup> and R<sup>9</sup> represent, independently of each other, hydrogen, C<sub>1</sub>-8 alkyl or aryl-C<sub>1</sub>-2 alkyl, C<sub>3</sub>-6 cycloalkyl-C<sub>1</sub>-2 alkyl, R<sup>6</sup> and R<sup>12</sup> represent, independently of each other, hydrogen, straight-chain or branched C<sub>1</sub>-8 alkyl, C<sub>1</sub>-8 alkenyl, C<sub>3</sub>-6 cycloalkyl, C<sub>3</sub>-6 cycloalkyl-C<sub>1</sub>-2 alkyl, aryl-C<sub>1</sub>-2 alkyl, heteroalkyl-C<sub>1</sub>-2 alkyl, aryl or heteroaryl which are optionally substituted, and X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> and X<sup>4</sup> represent oxygen or sulfur independently of each other, at least one of the radicals X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> and X<sup>4</sup> being required to represent sulfur. The invention also relates to the optical isomers and racemates of the inventive thiodepsipeptides.</p>			
<p style="text-align: right;">(I)</p>			

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft cyclische Thiodepsipeptide, insbesondere 18- bis 24-gliedrige Cyclothiodepsipeptide, Cyclische Thiodepsipeptide der allgemeinen Formel (I) und deren Salze, in welcher R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1-4</sub>-Alkyl stehen, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup> und R<sup>11</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1-8</sub>-Alkyl, C<sub>1-8</sub>-Alkenyl, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-Alkyl, Aryl-C<sub>1-2</sub>-alkyl, Hetaryl-C<sub>1-2</sub>-alkyl, Aryl oder Hetaryl, die gegebenenfalls substituiert sind, stehen, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> gemeinsam mit den Atomen, an die sie gebunden sind, für einen 5- oder 6-gliedrigen Ring stehen, der gegebenenfalls substituiert ist, R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> gemeinsam mit den Atomen, an die sie gebunden sind, für einen 5- oder 6-gliedrigen Ring stehen, der gegebenenfalls durch Wasserstoff, Schwefel, Sulfoxyl oder Sulfonyl unterbrochen sein kann und gegebenenfalls substituiert ist, R<sup>3</sup> und R<sup>9</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, C<sub>1-8</sub>-Alkyl oder Aryl-C<sub>1-2</sub>-alkyl, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl, R<sup>6</sup> und R<sup>12</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1-8</sub>-Alkyl, C<sub>1-8</sub>-Alkenyl, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl, Aryl-C<sub>1-2</sub>-alkyl, Hetaryl-C<sub>1-2</sub>-alkyl, Aryl oder Hetaryl, die gegebenenfalls substituiert sind, stehen, und X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> und X<sup>4</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder Schwefel bedeuten, wobei mindestens einer der Reste X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> und X<sup>4</sup> für Schwefel stehen muß, sowie deren optische Isomere und Racemate.

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	MN	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Eesti						

**THIODEPSIPEPTIDE ZUR BEKÄMPFUNG VON ENDOPARASITEN UND EIN VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG****Verfahren zu ihrer Herstellung**

Die vorliegende Erfindung betrifft cyclische Thiodepsipeptide, insbesondere 18- bis  
5 24-gliedrige Cyclothiodepsipeptide, ein einfaches Verfahren zu ihrer Herstellung und  
ihre Verwendung zur Bekämpfung von Endoparasiten.

Zu den bevorzugten Strukturvariationen von biologisch aktiven Peptiden zählt der  
Austausch von Amid-Sauerstoff gegen Schwefel, da die Thioamidgruppe ( $\psi$ [CSNH])  
10 deutliche Isosterie zur Amidgruppe (CONH) aufweist (vgl. z. B. D. B. Sherman et al.,  
J. Amer. Soc. 112, 1990, S. 433; M. Kajtar et al., Tetrahedron 42, 1986, S. 3931; D.  
J. S. Guthrie et al., Int. J. Peptide Protein Res. 28, 1986, S. 208).  
Allerdings ist die Vorhersage der zu erwartenden biologischen Potenz des Thiopep-  
tids, trotz hoher physikalischer Ähnlichkeit zum Ausgangspeptid, schwierig. (vgl. L.  
15 Lankiewics et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 184, (1), 1992, S. 359).

Methoden zur Herstellung verschiedener Endothiopeptide sind aus der Literatur  
bekannt. Beispielhaft seien hier die Thionierungsstrategien von unterschiedlichen Hor-  
monen wie dem neurohypophysären Hormon Oxytocin, dem Thyreotropin Releasing-  
20 Hormon (TRH), dem Wachstumshormon Releasing-Peptide, den Neuropeptiden  
Leucin-Enkephalin und Demorphin genannt. (vgl. [1-Deamino,9-thio-glycin] oxyto-  
cin: W. C. Jones et al., J. Amer. Chem. Soc. 95, 1973, S. 5677; Thio-TRH: Zs. Majer  
et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 150, 1988, S. 1017; thionierte Leucin-  
25 Enkephaline: K. Clausen et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. I 1984, S. 785 sowie  
Biochem. Biophys. Res. Commun. 120, 1984, S. 305; Thio-Demorphin: S. Salvadori  
et al., Farmaco Ed. Sc., 39, 1984, S. 216; Thio-TRH: M. Kruszynski et al.,  
Experientia 41, 1985, S. 1576).

Von den Autoren Ried *et al.*, Mock *et al.*, Campbell *et al.* oder Bartlett *et al.* wurden  
30 weitere Darstellungsmöglichkeiten von N-geschützten Endothiodipeptidestern und  
deren Salze erarbeitet, Brown *et al.* gelang der Zugang zu N-geschützten Endothio-  
tripeptidestern (vgl. W. Ried et al., Angew. Chem. 72, 1960, S. 268; W. L. Mock et

al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 102, 1981, S. 389; 1973, S. 5677; Campbell et al., J. Amer. Chem. Soc. 104, 1982, S. 5221; P. A. Bartlett et al., 21, 1982, S. 1608; D. W. Brown et al., Tetrahedron 39, 1983, 1075).

5 Verglichen mit den bereits genannten Verfahren zur Herstellung verschiedener Endothiopeptide ist über die Darstellung von Thiodepsipeptiden bestehend aus Aminosäuren, Hydroxythiocarbonsäuren und gegebenenfalls Hydroxycarbonsäuren, nur wenig bekannt.

10 Bekannt ist die Herstellung und Verwendung einiger Thiolester von Aminosäuren als Insektizide und Akarizide (vgl. DE-OS 2812169, C. A. Henrick et al., Pestic. Sci. 11, (2), 1980, S. 224; US-Pat. 4 243 819, US-Pat. 4 231 953).

15 Weiterhin ist ein Thiodepsipeptid PM-93135, welches als Fermentationsprodukt aus einem Micromonospora-Stamm (Actinomyceten) isoliert wurde und antibakterielle Aktivität aufweist, bekannt (vgl. WO 95/277730).

20 Cyclothiodepsipeptide, bestehend aus Aminosäuren, Hydroxythiocarbonsäuren und gegebenenfalls Hydroxycarbonsäuren als Ringbausteine sind bisher nicht bekannt.

25 Cyclodepsipeptide mit 18 bis 24 Ringatomen als Mittel zur Bekämpfung von Endoparasiten sind bekannt (vgl. z. B. Y. Kodama et al., Sci. Reports of Meiji Seika Kaisha 31, 1992, S. 1-8; EP-OS 382 173; EP-OS 503 538; WO 93/ 19 053; WO 94/19334; WO 95/07272; EP 626 375; EP 626 376; EP 664 297; EP 634 408; 718 298).

30 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue cyclische Thiodepsipeptide und ein Verfahren zur Darstellung der cyclischen Thiodepsipeptide, bestehend aus Aminosäuren, Hydroxythiocarbonsäuren und gegebenenfalls Hydroxycarbonsäuren als Ringbausteine und 18 bis 24 Ringatomen.

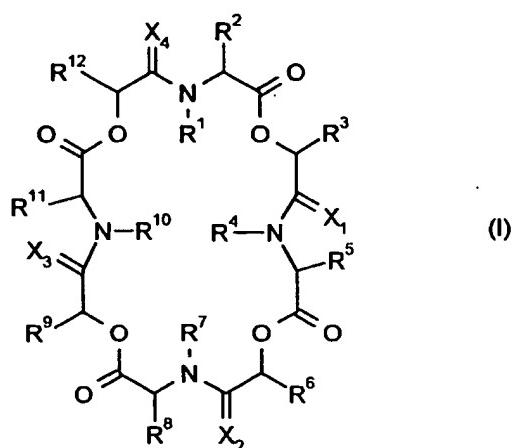
Ein weiterer Gegenstand ist auch die Verwendung von cyclischen Thiodepsipeptiden, bestehend aus Aminosäuren, Hydroxythiocarbonsäuren und gegebenenfalls Hydroxy-

carbonsäuren als Ringbausteine und 18 - 24 Ringatomen, als Mittel zur Bekämpfung von Endoparasiten.

Die vorliegende Erfindung betrifft insbesondere:

5

1. Cyclische Thiodepsipeptide der allgemeinen Formel (I) und deren Salze,



10 in welcher

$R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^7$  und  $R^{10}$  unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes  $C_{1-4}$ -Alkyl stehen,

15  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^8$  und  $R^{11}$  unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes  $C_{1-8}$ -Alkyl,  $C_{1-8}$ -Alkenyl,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl- $C_{1-2}$ -alkyl, Aryl- $C_{1-2}$ -alkyl, Hetaryl- $C_{1-2}$ -alkyl, Aryl oder Hetaryl die gegebenenfalls substituiert sind, stehen,

20  $R^9$  und  $R^{10}$  gemeinsam mit den Atomen, an die sie gebunden sind, für einen 5- oder 6-gliedrigen Ring stehen, der gegebenenfalls substituiert ist,

- 4 -

R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> gemeinsam mit den Atomen an die sie gebunden sind, für einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring stehen, der gegebenenfalls durch Sauerstoff, Schwefel, Sulfoxy oder Sulfonyl unterbrochen sein kann und gegebenenfalls substituiert ist,

5

R<sup>3</sup> und R<sup>9</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, C<sub>1-8</sub>-Alkyl oder Aryl-C<sub>1-2</sub>-alkyl, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl,

R<sup>6</sup> und R<sup>12</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes  
10 C<sub>1-8</sub>-Alkyl, C<sub>1-8</sub>-Alkenyl, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl, Aryl-C<sub>1-2</sub>-alkyl, Hetaryl-C<sub>1-2</sub>-alkyl, Aryl oder Hetaryl die gegebenenfalls substituiert sind, stehen,

und

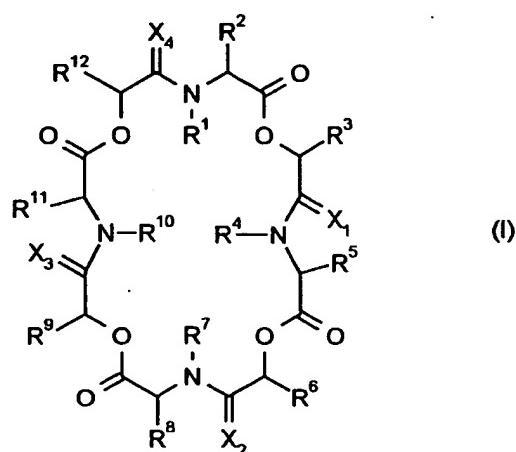
15

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> und X<sup>4</sup> unabhängig voneinander Sauerstoff oder Schwefel bedeuten, wobei mindestens einer der Reste X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> und X<sup>4</sup> für Schwefel stehen muß,

20 sowie deren optische Isomere und Racemate.

2. Die neuen cyclischen Thiodepsipeptide der allgemeinen Formel ( I ) und deren Salze,

- 5 -



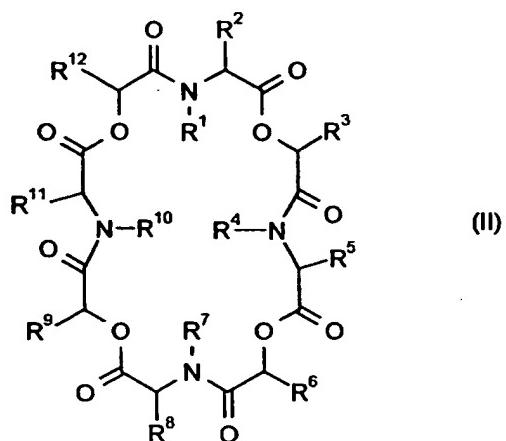
in welcher

5       $R^1$  bis  $R^{12}$  und  $X^1$  bis  $X^4$  die unter Punkt 1 angegebenen Bedeutungen besitzen,

werden hergestellt, indem man

die Depsipeptide der allgemeinen Formel ( II ) und deren Salze,

10

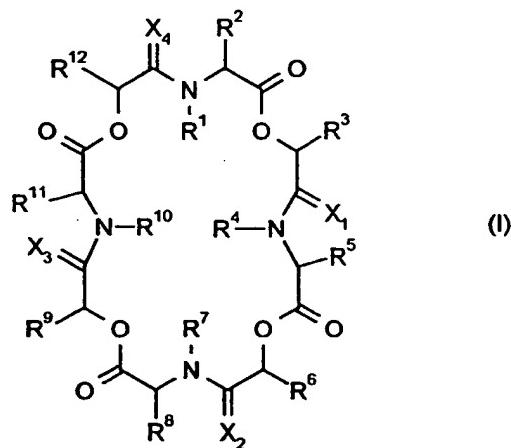


in welcher

15       $R^1$  bis  $R^{12}$  und  $X^1$  bis  $X^4$  die unter Punkt 1 angegebenen Bedeutungen besitzen,

in Gegenwart eines geeigneten Schwefelungsgens und in Gegenwart eines geeigneten Verdünnungsmittels thioniert.

- 5 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können in Abhängigkeit von der Art der Substituenten als geometrische und/oder optische Isomerengemische unterschiedlicher Zusammensetzung auftreten. Die Erfindung betrifft sowohl die reinen Isomeren als auch die Isomerengemische.
- 10 Bevorzugt sind cyclische Thiodepsipeptide, bestehend aus Aminosäuren, Hydroxythiocarbonsäuren und gegebenenfalls Hydroxycarbonsäuren als Ringbausteine und 24 Ringatomen, der allgemeinen Formeln (I) und deren Salze



15

in welcher

$R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^7$  und  $R^{10}$  für geradkettiges oder verzweigtes  $C_{1-4}$ -Alkyl, insbesondere Methyl, stehen,

20

$R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^8$  und  $R^{11}$  für  $C_{1-4}$ -Alkyl, insbesondere Isobutyl, stehen,

$R^3$  und  $R^9$  unabhängig voneinander für  $C_{1-4}$ -Alkyl oder Aryl- $C_{1-2}$ -alkyl, insbesondere Benzyl, stehen,

R<sup>6</sup> und R<sup>12</sup> unabhängig voneinander für C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Hetaryl-C<sub>1-2</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonylmethyl, Aryl-C<sub>1-2</sub>-alkyl, insbesondere Benzyl, stehen, wobei als Substituenten genannt seien Wasserstoff, Halogen, Cyan, Carbamoyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, eine Schutzgruppe tragendes Hydroxy oder Hydroxy, C<sub>1-8</sub>-Alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-C<sub>1-4</sub>-alkoxy, C<sub>2-4</sub>-Alkenyloxy, Hetaryl-C<sub>1-4</sub>-alkoxy, wobei die Heterocyclen wiederum substituiert sein können, Nitro, eine Schutzgruppe tragendes Amino oder Amino, eine Schutzgruppe tragendes Amino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy oder Amino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, N-Mono-C<sub>1-6</sub>-alkyl-amino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, N-Methylamino-N,N-Di-C<sub>1-6</sub>-alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, N,N-Di-[(C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl)]amino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino, C<sub>1-4</sub>-Dialkylamino, N,N-Di-[(C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl)]amino-sulfonyl, C<sub>1-4</sub>-Dialkylamino-sulfonyl, Sulfamidyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkylamino-sulfonyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-amino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylamino-sulfonyl, C<sub>3-7</sub>-Cyclo-alkylamino-(wobei jeweils in Cycloalkyl als ringbildende Atome ein oder mehr Stickstoffatome enthalten und darüber hinaus Sauerstoff- oder Schwefelatome enthalten sein können),

und

20 (i)

X<sup>1</sup> Schwefel bedeutet,

X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> und X<sup>4</sup> unabhängig voneinander Sauerstoff oder Schwefel bedeuten,

oder

25 (ii)

X<sup>2</sup> Schwefel bedeutet,

X<sup>1</sup>, X<sup>3</sup> und X<sup>4</sup> unabhängig voneinander Sauerstoff oder Schwefel bedeuten,

30 oder

(iii)

X<sup>3</sup> Schwefel bedeutet,

- 8 -

$X^1$ ,  $X^2$  und  $X^4$  unabhängig voneinander Sauerstoff oder Schwefel bedeuten,

oder

5 (iv)

$X^4$  Schwefel bedeutet,

$X^1$ ,  $X^2$  und  $X^3$  unabhängig voneinander Sauerstoff oder Schwefel bedeuten,

sowie deren optische Isomere und Racemate.

10

Die erfindungsgemäßen Thiodepsipeptide und deren Salze sind durch die allgemeinen Formel (I) allgemein definiert.

15

Die erfindungsgemäßen Thiodepsipeptide und deren Säureadditionssalze und Metallsalzkomplexe besitzen gute endoparasitizide, insbesondere antihelmintische Wirkung und können bevorzugt im Bereich der Veterinärmedizin eingesetzt werden.

20

Gegebenenfalls substituiertes Alkyl allein oder als Bestandteil eines Restes in den allgemeinen Formeln bedeutet geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien gegebenenfalls substituiertes Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert-Butyl, Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1,1-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, 2-Methyl-pentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 1,1-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethylbutyl und Ethylbutyl genannt.

25

30

Vorzugsweise seien Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec-Butyl und tert-Butyl genannt.

- 9 -

Gegebenenfalls substituiertes Alkenyl allein oder als Bestandteil eines Restes in den allgemeinen Formeln bedeutet geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien gegebenenfalls substituiertes Vinyl, 2-Propenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 1-Methyl-2-propenyl, 5 2-Methyl-2-propenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 1-Methyl-2-but-enyl, 2-Methyl-2-butenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 1-Methyl-3-butenyl, 2-Methyl-3-butenyl, 3-Methyl-3-butenyl, 1,1-Dimethyl-2-propenyl, 1,2-Dimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-2-propenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl, 5-Hexenyl, 1-Methyl-2-pentenyl, 2-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-2-pentenyl, 4-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-3-pentenyl, 4-Methyl-3-pentenyl, 4-Methyl-4-pentenyl, 1-Methyl-4-pentenyl, 2-Methyl-4-pentenyl, 3-Methyl-4-pentenyl, 4-Methyl-4-pentenyl, 1,1-Dimethyl-2-butenyl, 1,1-Dimethyl-3-butenyl, 1,2-Dimethyl-2-but enyl, 1,2-Dimethyl-3-but enyl, 1,3-Dimethyl-2-but enyl, 2,2-Dimethyl-3-but enyl, 2,3-Dimethyl-2-but enyl, 2,3-Dimethyl-3-but enyl, 1-Ethyl-2-but enyl, 1-Ethyl-3-but enyl, 2-Ethyl-2-but enyl, 2-Ethyl-3-but enyl, 1,1,2-Trimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-1-methyl-2-propenyl und 1-Ethyl-2-methyl-2-propenyl genannt.

Vorzugsweise seien gegebenenfalls substituiertes Ethenyl, 2-Propenyl, 2-Butenyl oder 1-Methyl-2-propenyl genannt.

20 Gegebenenfalls substituiertes Alkinyl allein oder als Bestandteil eines Restes in den allgemeinen Formeln bedeutet geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl mit vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien gegebenenfalls substituiertes Ethinyl, 2-Propinyl, 2-Butinyl, 3-Butinyl, 1-Methyl-2-propinyl, 2-Pentinyl, 3-Pentinyl, 4-Pentinyl, 1-Methyl-3-butinyl, 2-Methyl-3-butinyl, 1-Methyl-2-butinyl, 11-Dimethyl-2-propinyl, 1-Ethyl-2-propinyl, 2-Hexinyl, 3-Hexinyl, 4-Hexinyl, 5-Hexinyl, 1-Methyl-2-pentinyl, 1-Methyl-3-pentinyl, 1-Methyl-4-pentinyl, 2-Methyl-3-pentinyl, 2-Methyl-4-pentinyl, 3-Methyl-4-pentinyl, 4-Methyl-2-pentinyl, 1,1-Dimethyl-3-butinyl, 1,2-Dimethyl-3-butinyl, 2,2-Dimethyl-3-butinyl, 1-Ethyl-3-butinyl, 2-Ethyl-3-butinyl und 1-Ethyl-1-methyl-2-propinyl genannt.

30 Vorzugsweise seien gegebenenfalls substituiertes Ethinyl, 2-Propinyl oder 2-Butinyl genannt.

Gegebenenfalls substituiertes Cycloalkyl allein oder als Bestandteil eines Restes in den allgemeinen Formeln bedeutet mono-, bi- und tricyclisches Cycloalkyl, vorzugsweise mit 3 bis 10, insbesondere 3, 5 oder 7 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien gegebenenfalls substituiertes Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Bicyclo[2.2.1]heptyl, Bicyclo[2.2.2]oktyl und Adamantyl genannt.

Halogenalkyl allein oder als Bestandteil eines Restes in den allgemeinen Formeln enthält 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome mit vorzugsweise 1 bis 9, insbesondere 1 bis 5 gleiche oder verschiedene Halogenatome vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom, insbesondere Fluor und Chlor. Beispielhaft seien Trifluormethyl, Trichlormethyl, Chlordifluormethyl, Dichlorfluormethyl, Chlormethyl, Brommethyl, 1-Fluorethyl, 2-Fluorethyl, 2,2-Difluorethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 2,2,2-Trichlorethyl, 2-Chlor-2,2-difluorethyl, Pentafluorethyl und Pentafluor-tert-butyl genannt.

Gegebenenfalls substituiertes Alkoxy allein oder als Bestandteil eines Restes in den allgemeinen Formeln bedeutet geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien gegebenenfalls substituiertes Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sec-Butoxy und tert-Butoxy genannt.

Gegebenenfalls substituiertes Alkoxyalkoxy allein oder als Bestandteil eines Restes in den allgemeinen Formeln bedeutet geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy mit vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien gegebenenfalls substituiertes Methoxymethoxy, Methoxyethoxy, Methoxy-n-propoxy und Ethoxyisopropoxy genannt.

Gegebenenfalls substituiertes Alkoxyalkoxyalkoxy allein oder als Bestandteil eines Restes in den allgemeinen Formeln bedeutet geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxyalkoxy mit vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien gegebenenfalls substituiertes Methoxymethoxyethoxy, Methoxyethoxyethoxy und Methoxyethoxy-n-propoxy genannt.

Gegebenenfalls substituiertes Halogenalkoxy allein oder als Bestandteil eines Restes in den allgemeinen Formeln bedeutet geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien gegebenenfalls substituiertes Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Trichlormethoxy, Chlordifluormethoxy, 1-Fluorethoxy, 2-Fluorethoxy, 2,2-Difluorethoxy, 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy und 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy genannt.

Gegebenenfalls substituiertes Alkylthio allein oder als Bestandteil eines Restes in den allgemeinen Formeln bedeutet geradkettiges oder verzweigtes Alkylthio mit vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien gegebenenfalls substituiertes Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, Isopropylthio, n-Butylthio, Isobutylthio, sec-Butylthio und tert-Butylthio genannt.

Gegebenenfalls substituiertes Halogenalkylthio allein oder als Bestandteil eines Restes in den allgemeinen Formeln bedeutet geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkylthio mit vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien gegebenenfalls substituiertes Difluormethylthio, Trifluormethylthio, Trichlormethylthio, Chlordifluormethylthio, 1-Fluorethylthio, 2-Fluorethylthio, 2,2-Difluorethylthio, 1,1,2,2-Tetrafluorethylthio, 2,2,2-Trifluorethylthio und 2-Chlor-1,1,2-trifluorethylthio genannt.

Gegebenenfalls substituiertes Alkylcarbonyl allein oder als Bestandteil eines Restes in den allgemeinen Formeln bedeutet geradkettiges oder verzweigtes Alkylcarbonyl mit vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien gegebenenfalls substituiertes Methylcarbonyl, Ethylcarbonyl, n-Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl, sec-Butylcarbonyl und tert-Butylcarbonyl genannt.

Gegebenenfalls substituiertes Cycloalkylcarbonyl allein oder als Bestandteil eines Restes in den allgemeinen Formeln bedeutet mono-, bi- und tricyclisches Cycloalkylcarbonyl, vorzugsweise mit 3 bis 10, insbesondere 3, 5 oder 7 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien gegebenenfalls substituiertes Cyclopropylcarbonyl, Cyclobutyl-

carbonyl, Cyclopentylcarbonyl, Cyclohexylcarbonyl, Cycloheptylcarbonyl, Cyclooctylcarbonyl, Bicyclo[2.2.1]heptylcarbonyl, Bicyclo[2.2.2]octylcarbonyl und Adamantylcarbonyl genannt.

- 5 Gegebenenfalls substituiertes Alkoxycarbonyl allein oder als Bestandteil eines Restes in den allgemeinen Formeln bedeutet geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien gegebenenfalls substituiertes Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, n-Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl, sec-Butoxycarbonyl und 10 tert-Butoxycarbonyl genannt.

Aryl ist beispielsweise ein ein-, zwei- oder mehrkerniger aromatischer Rest wie Phenyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indanyl, Fluorenyl und ähnliches, vorzugsweise aber Phenyl oder Naphthyl.

- 15 Gegebenenfalls substituiertes Aryl in den allgemeinen Formeln bedeutet vorzugsweise gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Naphthyl, insbesondere Phenyl.

- 20 Gegebenenfalls substituiertes Arylalkyl in den allgemeinen Formeln bedeutet vorzugsweise gegebenenfalls im Arylteil und/oder Alkyl substituiertes Arylalkyl mit vorzugsweise 6 oder 10, insbesondere 8 Kohlenstoffatomen im Arylteil (vorzugsweise Phenyl oder Naphthyl, insbesondere Phenyl) und vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, wobei der Alkylteil geradkettig oder verzweigt sein kann. Beispielhaft und vorzugsweise seien gegebenenfalls substituiertes 25 Benzyl und 1-Phenylethyl genannt.

Die gegebenenfalls substituierten Reste der allgemeinen Formeln können einen oder mehrere, vorzugsweise 1 bis 3, insbesondere 1 bis 2 gleiche oder verschiedene Substituenten tragen. Als Substituenten seien beispielhaft und vorzugsweise aufgeführt:

- 30 Alkyl mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 bis 2 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec-Butyl und tert-Butyl; Alkoxy mit

vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 bis 2 Kohlenstoffatomen, wie Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sec-Butoxy und tert-Butoxy; Alkylthio wie Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, Isopropylthio, n-Butylthio, Isobutylthio, sec-Butylthio; Halogenalkyl mit vorzugsweise 1 bis 5, insbesondere 1 bis 3 Halogenatomen, wobei die Halogenatome gleich oder verschieden sind und als Halogenatome, vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom, insbesondere Fluor oder Chlor stehen, wie Difluormethyl, Trifluormethyl, Trichlormethyl; Hydroxy; Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor, Brom und Iod, insbesondere Fluor und Chlor; Cyan; Nitro; Amino; Monoalkyl- und Dialkylamino mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe, wie Methylamino, Methylethylamino, Dimethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, Methyl-n-butylamino; Alkylcarbonylreste wie Methylcarbonyl; Alkoxycarbonyl mit vorzugsweise 2 bis 4, insbesondere 2 bis 3 Kohlenstoffatomen wie Methoxycarbonyl und Ethoxycarbonyl; Alkylsulfinyl mit 1 bis 4, insbesondere 1 bis 2 Kohlenstoffatomen; Halogenalkylsulfinyl mit 1 bis 4, insbesondere 1 bis 2 Kohlenstoffatomen und 1 bis 5 Halogenatomen wie Trifluormethylsulfinyl; Halogenalkylsulfonyl mit 1 bis 4, insbesondere 1 bis 2 Kohlenstoffatomen und 1 bis 5 Halogenatomen wie Trifluormethylsulfonyl, Perfluor-n-butylsulfonyl, Perfluorisobutylsulfonyl; Arylsulfonyl mit vorzugsweise 6 oder 10 Arylkohlenstoffatomen wie Phenylsulfonyl; Acyl, Aryl, Aryloxy, die ihrerseits einen der obengenannten Substituenten tragen können sowie den Formiminorest (-HC=N-O-Alkyl).

Die Anzahl dieser Substituenten ist nicht begrenzt, sie liegt vorzugsweise bei ein bis vier gleichen oder unterschiedlichen Substituenten. Auch das Vorhandensein von zwei gleichen oder unterschiedlichen Substituenten am gleichen Atom oder an Atomen cyclischer Aminogruppen ist denkbar.

Gegebenenfalls substituierte Mono- oder Dialkylaminogruppen allein oder als Bestandteil eines Restes in den allgemeinen Formeln bedeutet geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft für substituierte Mono- oder Dialkylaminogruppen seien Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Di-n-propylamino, Diisopropylamino oder Dibutylamino genannt.

Gegebenenfalls substituierte Mono- oder Dialkoxyalkylaminogruppen allein oder als Bestandteil eines Restes in den allgemeinen Formeln bedeutet geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkyl mit vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft für substituierte Mono- oder Dialkoxyalkyl-aminogruppen seien Methoxymethylamino, Methoxyethylamino, Di-(methoxymethyl)-amino oder Di-(methoxyethyl)-amino genannt.

Als geeignete cyclische Aminogruppen kommen heteroaromatische oder aliphatische Ringsysteme mit einem oder mehreren Stickstoffatomen als Heteroatom in Frage, bei denen die Heterocyclen gesättigt oder ungesättigt, ein Ringsystem oder mehrere kondensierte Ringsysteme sein können, und gegebenenfalls weitere Heteroatome wie beispielsweise ein oder zwei Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel usw. enthalten. Außerdem können cyclische Aminogruppen auch ein Spiroring oder verbrücktes Ringsystem bedeuten. Die Anzahl der Atome, die cyclische Aminogruppen bilden, ist nicht begrenzt, beispielsweise bestehen sie im Falle eines Einringsystems aus 3 bis 8 Atomen und im Falle eines Dreiringsystems aus 7 bis 11 Atomen.

Beispielhaft für cyclische Aminogruppen mit gesättigten und ungesättigten monocyclischen Gruppen mit einem Stickstoffatom als Heteroatom seien 1-Azetidinyl, Pyrrolidino, 2-Pyrrolin-1-yl, 1-Pyrrolyl, Piperidino, 1,4-Dihydropyrazin-1-yl, 1,2,5,6-Tetrahydropyrazin-1-yl, 1,4-Dihydropyridin-1-yl, 1,2,5,6-Tetrahydropyridin-1-yl, Homopiperidinyl genannt; beispielhaft für cyclische Aminogruppen mit gesättigten und ungesättigten monocyclischen Gruppen mit zwei oder mehreren Stickstoffatomen als Heteroatome seien 1-Imidazolidinyl, 1-Imidazolyl, 1-Pyrazolyl, 1-Triazolyl, 1-Tetrazolyl, 1-Piperazinyl, 1-Homopiperazinyl, 1,2-Dihydro-pyridazin-1-yl, 1,2-Dihydro-pyrimidin-1-yl, Perhydropyrimidin-1-yl, 1,4-Diazacyclo-heptan-1-yl genannt; beispielhaft für cyclische Aminogruppen mit gesättigten und ungesättigten monocyclischen Gruppen mit einem oder zwei Sauerstoffatomen und einem bis 3 Stickstoffatomen als Heteroatome, wie beispielsweise Oxazolidin-3-yl, 2,3-Dihydroisoxazol-2-yl, Isoxazol-2-yl, 1,2,3-Oxadiazin-2-yl, Morpholino, beispielhaft für cyclische Aminogruppen mit gesättigten und ungesättigten monocyclischen Gruppen mit einem bis drei Stick-

- stoffatomen und einem bis zwei Schwefelatomen als Heteroatome seien Thiazolidin-3-yl, Isothiazolin-2-yl, Thiomorpholino, oder Dioxothiomorpholino genannt; beispielhaft für cyclische Aminogruppen mit gesättigten und ungesättigten kondensierten cyclischen Gruppen seien Indol-1-yl, 1,2-Dihydrobenzimidazol-1-yl, Perhydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl genannt; beispielhaft für cyclische Aminogruppen mit spirocyclischen Gruppen sei das 2-Azaspido[4,5]decan-2-yl genannt; beispielhaft für cyclische Aminogruppen mit verbrückten heterocyclischen Gruppen sei das 2-Azabicyclo[2,2,1]-heptan-7-yl genannt.
- 10 Als geeignete Aminoschutzgruppen kommen Acylgruppen, mit vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Formyl, Acetyl, Propionyl, Pivaloyl, Hexanoyl oder mono- (oder di- bzw. tri-) Halogen-haltige Acylgruppen, wie beispielsweise Chloracetyl, Bromacetyl, Dichloracetyl und Trifluoracetyl, Alkoxy-carbonylgruppe mit vorzugsweise 1 bis 14, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, tert-Butoxy-carbonyl (Boc), tert-Amyloxycarbonyl (Aoc), Hexyloxycarbonyl, Methylsulfonylethoxy carbonyl, Adamantyloxycarbonyl (Adoc) und 1-[1-Adamantyl]-1-methylethoxy carbonyl (Adpoc), Carbamoylgruppen, Aroylgruppen, wie beispielsweise Phenylacetyl und Phenylpropionyl, Aryloxycarbonylgruppen, wie beispielsweise Phenoxy carbonyl und Naphthyoxy carbonyl, Aryloxyalkanoylgruppen, wie beispielsweise Phenoxy acetyl, und Phenoxypropionyl, Arylglyoxyloylgruppen, wie beispielsweise Phenyl glyoxyloyl und Naphthylglyoxyloyl, Alkoxy carbonylgruppen mit gebräuchlichen Substituenten, wie beispielsweise Benzyloxycarbonyl (Cbo- bzw. Cbz, Z), 4-Methoxy-benzyloxycarbonyl, 3,5-Dimethoxy-benzyloxycarbonyl, 4-Phenylazo-benzyloxy carbonyl, Phenethyoxy carbonyl, Nitro-benzyloxycarbonyl, Chlor-benzyloxycarbonyl,  $\alpha,\alpha$ -Dimethyl-3,5-dimethoxy-benzyloxycarbonyl, 2-Nitro-4,5-dimethoxybenzyloxy carbonyl (Nvoc), Fluorenyl-9-methoxycarbonyl (Fmoc), substituierte oder unsubsti tuierte Alkylidengruppen, wie beispielsweise Benzyliden, Hydroxybenzyliden, mono- (oder di- bzw. tri-) Phenylalkyl-haltige Alkylgruppen, wie beispielsweise Benzyl, Phenethyl, Benzhydryl oder Triphenylmethyl (Trityl), und ähnliche, in Frage.

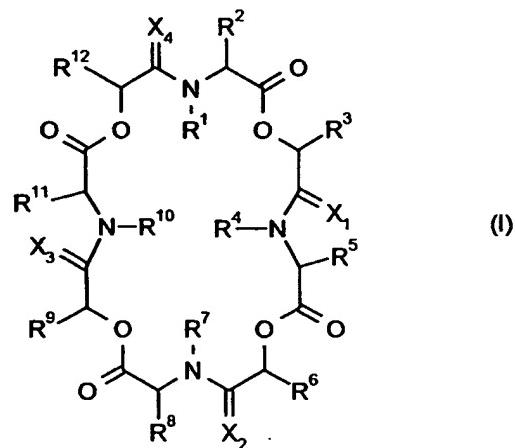
- 16 -

Als geeignete Hydroxyschutzgruppen kommen gegebenenfalls substituierte Alkylgruppen mit vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise tert-Butyl, Methylthiomethyl und Trimethylsilyl, Phenylalkyl-haltige Alkylgruppen, wie beispielsweise Benzyl oder Diphenylmethyl, heterocyclische Gruppen,  
5 wie Tetrahydropyran und ähnliche, in Frage.

Als geeignete Thiolschutzgruppen kommen gegebenenfalls substituierte Alkylgruppen mit vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Acetamidomethyl und Chloracetamidomethyl, Phenylalkyl-haltige Alkylgruppen, wie  
10 beispielsweise Benzyl, 4-Methoxybenzyl, Diphenylmethyl, Triphenylmethyl und Pyridyl-diphenylmethyl und ähnliche, in Frage.

Die weiter obengenannten Schutzgruppen haben die in der Peptidchemie bekannte Funktion, Amino- Hydroxy- oder Thiolgruppen von Verbindungen temporär zu schützen.  
15

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel ( I ) und deren Salze



20

in welcher

$R^1, R^4, R^7$  und  $R^{10}$  für C<sub>1-4</sub>-Alkyl, insbesondere Methyl, stehen,

R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup> und R<sup>11</sup> für C<sub>1-4</sub>-Alkyl, insbesondere Isobutyl, stehen,

R<sup>3</sup> und R<sup>9</sup> für C<sub>1-4</sub>-Alkyl, insbesondere Methyl, stehen,

5

R<sup>6</sup> und R<sup>12</sup> unabhängig voneinander für C<sub>1-4</sub>-Alkyl, insbesondere Methyl, Hetaryl-C<sub>1-2</sub>-alkyl, insbesondere Benzozhiazol-2-yl-methyl, Alkoxycarbonylmethyl, insbesondere Diphenylmethoxycarbonylmethyl und für gegebenenfalls substituiertes Benzyl, wobei als Substituenten genannt seien Wasserstoff, Halogen, insbesondere Brom, Fluor, Chlor oder Iod, Cyan, Carbamoyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, insbesondere Methyl, eine Schutzgruppe tragendes Hydroxy oder Hydroxy, C<sub>1-8</sub>-Alkoxy, insbesondere Methoxy, Ethoxy, n-Propyloxy, Isopropyloxy, Butyloxy, tert-Butyloxy, Oktyloxy oder Triphenylmethoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-C<sub>1-4</sub>-alkoxy, insbesondere 2-Methoxyethoxy, C<sub>2-4</sub>-Alkenyloxy, insbesondere Allyloxy, Hetaryl-C<sub>1-4</sub>-alkoxy, wobei die Heterocyclen wiederum mit Substituenten aus der Reihe C<sub>1-4</sub>-Alkyl, insbesondere Methyl, Isopropyl, sec-Butyl und Isobutyl, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl, insbesondere Cyclopropyl und Cyclohexyl, Halogen, insbesondere Chlor, Brom, Fluor oder Iod, tragen können, insbesondere Fur-2-yl-methoxy, Fur-3-yl-methoxy, Tetrahydrofur-2-yl-methoxy, N-Boc-pyrrolidin-2-yl-methoxy, Pyrrolidin-2-yl-methoxy, 5-sec-Butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl-pyridyl-methoxy, 5-Cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl-methoxy, Imidazol-5-yl-methoxy, Thiazolyl-methoxy, Tetrazol-5-yl-methoxy, Nitro, eine Schutzgruppe tragendes Amino oder Amino, eine Schutzgruppe tragendes Amino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy oder Amino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, insbesondere Aminoethoxy, N-Mono-C<sub>1-6</sub>-alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, insbesondere 2-N-Methyl-amino-ethoxy, N,N-Di-C<sub>1-6</sub>-alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, insbesondere N,N-Diethyl-amino-methoxy, 2-N,N-Dimethylamino-ethoxy oder 2-N,N-Diethyl-amino-ethoxy, N,N-Di-[(C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl)]amino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, insbesondere 2-[N,N-Di(methoxyethyl)amino]-ethoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino, insbesondere N-Methylamino, C<sub>1-4</sub>-Dialkylamino, insbesondere Dimethylamino oder Diethylamino, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylamino- (wobei als ringbildende Atome ein oder mehr Stickstoffatome enthalten und darüber hinaus Sauerstoff- oder Schwefel-

10

15

20

25

30

atome enthalten sein können) C<sub>1-6</sub>-alkoxy, insbesondere 2-N-Morpholinoethoxy, 2-N-Piperidino-ethoxy, Pyrrolidinomethoxy, C<sub>3-7</sub>-Cyclo-alkylamino- (wobei als ringbildende Atome ein oder mehr Stickstoffatome enthalten und darüber hinaus Sauerstoff- oder Schwefelatome enthalten sein können), insbesondere N-Morpholino, N-Thiomorpholino, Piperidino, C<sub>3-7</sub>-Cyclo-alkylamino- (wobei als ringbildende Atome ein oder mehr Stickstoffatome enthalten und darüber hinaus Sauerstoff- oder Schwefelatome enthalten sein können) sulfonyl, insbesondere N-Morpholino-sulfonyl, N-Thiomorpholino-sulfonyl, Piperidinosulfonyl, N-(N<sup>1</sup>-Methyl-piperazino)-sulfonyl, N-(N<sup>1</sup>-Methoxycarbonyl-piperazino)-sulfonyl, N<sup>1</sup>-Imidazolyl-sulfonyl, N,N-Di-[(C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl)]amino-sulfonyl, insbesondere 2-[N,N-Di(methoxyethyl)-amino]-sulfonyl, C<sub>3-7</sub>-Cyclo-alkylamino- (wobei als ringbildende Atome ein oder mehr Stickstoffatome enthalten und darüber hinaus Sauerstoff- oder Schwefelatome enthalten sein können)-C<sub>1-6</sub>-alkylamino-sulfonyl, insbesondere 2-(N-Morpholino)-ethylamino-sulfonyl, C<sub>1-4</sub>-Dialkylaminosulfonyl, insbesondere Diethylaminosulfonyl, Sulfamidyl,

und

20 (i)

X<sup>1</sup> Schwefel bedeutet,

X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> und X<sup>4</sup> unabhängig voneinander Sauerstoff oder Schwefel bedeuten,

oder

25 (ii)

X<sup>2</sup> Schwefel bedeutet,

X<sup>1</sup>, X<sup>3</sup> und X<sup>4</sup> unabhängig voneinander Sauerstoff oder Schwefel bedeuten,

30 oder

(iii)

- 19 -

X<sup>3</sup> Schwefel bedeutet,

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> und X<sup>4</sup> unabhängig voneinander Sauerstoff oder Schwefel bedeuten,

oder

5

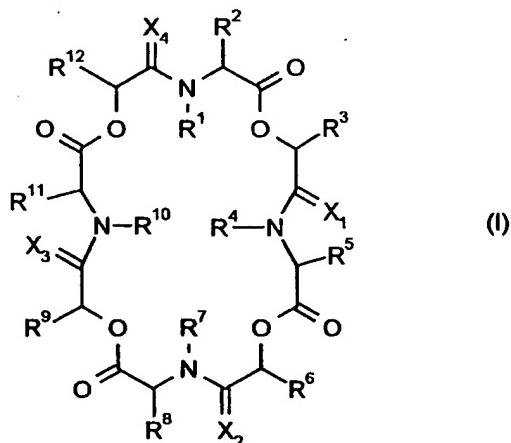
(iv)

X<sup>4</sup> Schwefel bedeutet,

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> und X<sup>3</sup> unabhängig voneinander Sauerstoff oder Schwefel bedeuten,

10 sowie deren optische Isomere und Racemate.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel ( I ) und deren Salze



15

in welcher

(a) R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>10</sup> für Methyl stehen,

20

R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup> und R<sup>11</sup> für Isobutyl stehen,

R<sup>3</sup> und R<sup>9</sup> für Methyl stehen,

R<sup>6</sup> für unsubstituiertes Benzyl steht,

R<sup>12</sup> für substituiertes Benzyl steht,

5

wobei als Substituenten in para-Stellung des Phenylringes genannt seien Wasserstoff, C<sub>1-8</sub>-Alkoxy, insbesondere Methoxy, tert-Butyloxy, Hetaryl-C<sub>1-4</sub>-alkoxy, insbesondere Fur-2-yl-methoxy, Tetrahydrofur-2-yl-methoxy, N-Boc-pyrrolidin-2-yl-methoxy, Pyrid-2-yl-methoxy, Pyrrolidin-2-yl-methoxy, 5-sec-Butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl-methoxy, 5-Cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl-methoxy, Imidazol-5-yl-methoxy, Nitro, Amino, N,N-Di-C<sub>1-6</sub>-alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, insbesondere N,N-Diethylamino-methoxy oder 2-N,N-Diethylamino-ethoxy, N,N-Di-[(C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl)]amino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, insbesondere 2-[N,N-Di(methoxyethyl)amino]-ethoxy, C<sub>1-4</sub>-Dialkylamino, insbesondere Dimethylamino, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylamino- (wobei als ringbildende Atome ein oder mehr Stickstoffatome enthalten und darüber hinaus Sauerstoff- oder Schwefelatome enthalten sein können) -C<sub>1-6</sub>-alkoxy, insbesondere 2-N-Morpholino-ethoxy, C<sub>3-7</sub>-Cyclo-alkylamino- (wobei als ringbildende Atome ein oder mehr Stickstoffatome enthalten und darüber hinaus Sauerstoff- oder Schwefelatome enthalten sein können) -sulfonyl, insbesondere N-Morpholino-sulfonyl, Piperidinosulfonyl, N-(N<sup>1</sup>-Methoxycarbonyl-piperazino)-sulfonyl, N,N-Di-[(C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl)]amino-sulfonyl, insbesondere 2-[N,N-Di(methoxyethyl)amino]-sulfonyl, C<sub>1-4</sub>-Dialkylamino-sulfonyl, insbesondere Diethylamino-sulfonyl,

und

30

(i)

X<sup>1</sup> Schwefel bedeutet,

- 21 -

X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> und X<sup>4</sup> unabhängig voneinander Sauerstoff oder Schwefel bedeuten,

oder

5 (ii)

X<sup>2</sup> Schwefel bedeutet,

X<sup>1</sup>, X<sup>3</sup> und X<sup>4</sup> unabhängig voneinander Sauerstoff oder Schwefel bedeuten,

oder

10

(iii)

X<sup>3</sup> Schwefel bedeutet,

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> und X<sup>4</sup> unabhängig voneinander Sauerstoff oder Schwefel bedeuten,

15

oder

(iv)

X<sup>4</sup> Schwefel bedeutet,

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> und X<sup>3</sup> unabhängig voneinander Sauerstoff oder Schwefel bedeuten,

20

oder

(b) R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>10</sup> für Methyl stehen,

25

R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup> und R<sup>11</sup> für Isobutyl stehen,

R<sup>3</sup> und R<sup>9</sup> für Methyl stehen,

R<sup>6</sup> und R<sup>12</sup> für jeweils gleich substituiertes Benzyl stehen,

30

wobei als Substituenten in para-Stellung des Phenylringes genannt seien  
Wasserstoff, C<sub>1-8</sub>-Alkoxy, insbesondere Methoxy, tert-Butyloxy, Hetaryl-C<sub>1-4</sub>-

alkoxy, insbesondere Fur-2-yl-methoxy, Tetrahydrofur-2-yl-methoxy, N-Boc-pyrrolidin-2-yl-methoxy, Pyrid-2-yl-methoxy, Pyrrolidin-2-yl-methoxy, 5-sec-  
5 Butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl-methoxy, 5-Cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl-  
methoxy, Imidazol-5-yl-methoxy, Nitro, Amino, N,N-Di-C<sub>1-6</sub>-alkylamino-C<sub>1-6</sub>-  
alkoxy, insbesondere N,N-Diethylamino-methoxy oder 2-N,N-Diethylamino-  
ethoxy, N,N-Di-[(C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl)]amino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, insbesondere 2-  
10 [N,N-Di(methoxyethyl)amino]-ethoxy, C<sub>1-4</sub>-Dialkylamino, insbesondere Dimethylamino, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylamino- (wobei als ringbildende Atome ein oder mehr Stickstoffatome enthalten und darüber hinaus Sauerstoff- oder Schwefel-  
atome enthalten sein können) -C<sub>1-6</sub>-alkoxy, insbesondere 2-N-Morpholino-  
ethoxy, C<sub>3-7</sub>-Cyclo-alkylamino- (wobei als ringbildende Atome ein oder mehr Stickstoffatome enthalten und darüber hinaus Sauerstoffoder Schwefelatome enthalten sein können), insbesondere N-Morpholino, N-Thiomorpholino,  
15 Piperidino, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylamino- (wobei als ringbildende Atome ein oder mehr Stickstoffatome enthalten und darüber hinaus Sauerstoff- oder Schwefel-  
atome enthalten sein können) -sulfonyl, insbesondere N-Morpholino-sulfonyl, Piperidinosulfonyl, N-(N<sup>1</sup>-Methoxycarbonyl-piperazino)-sulfonyl, N,N-Di-  
[(C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl)]amino-sulfonyl, insbesondere 2-[N,N-Di(methoxy-  
20 ethyl)amino]-sulfonyl, C<sub>1-4</sub>-Dialkylamino-sulfonyl, insbesondere Diethylamino-  
sulfonyl,

und

(i)

25 X<sup>1</sup> Schwefel bedeutet,  
X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> und X<sup>4</sup> unabhängig voneinander Sauerstoff oder Schwefel bedeuten,

oder

30 (ii)  
X<sup>2</sup> Schwefel bedeutet,  
X<sup>1</sup>, X<sup>3</sup> und X<sup>4</sup> unabhängig voneinander Sauerstoff oder Schwefel bedeuten,

- 23 -

oder

(iii)

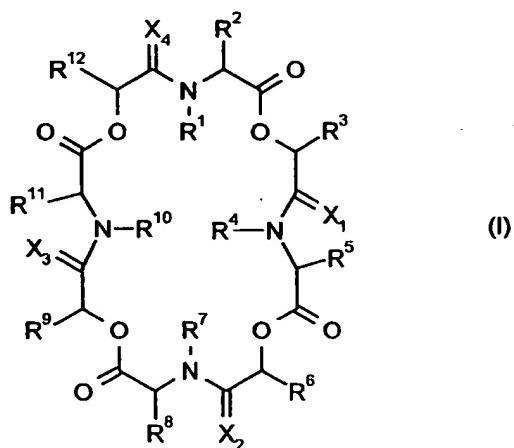
5         $X^3$  Schwefel bedeutet,  
 $X^1$ ,  $X^2$  und  $X^4$  unabhängig voneinander Sauerstoff oder Schwefel bedeuten,

oder

10      (iv)  
 $X^4$  Schwefel bedeutet,  
 $X^1$ ,  $X^2$  und  $X^3$  unabhängig voneinander Sauerstoff oder Schwefel bedeuten,

sowie deren optische Isomere und Racemate.

15      Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und deren Salze



20

in welcher

(a)       $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^7$  und  $R^{10}$  für Methyl stehen,

R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup> und R<sup>11</sup> für Isobutyl stehen,

R<sup>3</sup> und R<sup>9</sup> für Methyl stehen,

5

R<sup>6</sup> für unsubstituiertes Benzyl steht,

R<sup>12</sup> für substituiertes Benzyl steht,

10 wobei als Substituenten in para-Stellung des Phenylringes genannt seien Wasserstoff, C<sub>1-8</sub>-Alkoxy, insbesondere tert-Butyloxy, Hetaryl-C<sub>1-4</sub>-alkoxy, insbesondere Fur-2-yl-methoxy, Tetrahydrofur-2-yl-methoxy, N-Boc-pyrrolidin-2-yl-methoxy, Pyrid-2-yl-methoxy, Pyrrolidin-2-yl-methoxy, 5-sec-Butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl-methoxy, Nitro, Amino, N,N-Di-C<sub>1-6</sub>-alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, insbesondere 2-N,N-Diethylamino-ethoxy, N,N-Di-[(C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, insbesondere 2-[N,N-Di(methoxyethyl)amino]-ethoxy, C<sub>1-4</sub>-Dialkylamino, insbesondere Dimethylamino, C<sub>3-7</sub>-Cyclo-alkyl-amino- (wobei als ringbildende Atome ein oder mehr Stickstoffatome enthalten und darüber hinaus Sauerstoff- oder Schwefelatome enthalten sein können) -C<sub>1-6</sub>-alkoxy, insbesondere 2-N-Morpholino-ethoxy, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-amino- (wobei als ringbildende Atome ein oder mehr Stickstoffatome enthalten und darüber hinaus Sauerstoff- oder Schwefelatome enthalten sein können), insbesondere N-Morpholino,

15

20

25 und

(i)

X<sup>1</sup> Schwefel bedeutet,

X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> und X<sup>4</sup> unabhängig voneinander Sauerstoff oder Schwefel bedeuten,

30

oder

(ii)

X<sup>2</sup> Schwefel bedeutet,

X<sup>1</sup>, X<sup>3</sup> und X<sup>4</sup> unabhängig voneinander Sauerstoff oder Schwefel bedeuten,

5 oder

(iii)

X<sup>3</sup> Schwefel bedeutet,

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> und X<sup>4</sup> unabhängig voneinander Sauerstoff oder Schwefel bedeuten,

10 oder

(iv)

X<sup>4</sup> Schwefel bedeutet,

15 X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> und X<sup>3</sup> unabhängig voneinander Sauerstoff oder Schwefel bedeuten,

oder

(b) R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>10</sup> für Methyl stehen,

20 R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup> und R<sup>11</sup> für Isobutyl stehen,

R<sup>3</sup> und R<sup>9</sup> für Methyl stehen,

25 R<sup>6</sup> und R<sup>12</sup> für jeweils gleich substituiertes Benzyl stehen,

wobei als Substituenten in para-Stellung des Phenylringes genannt seien Wasserstoff, C<sub>1-8</sub>-Alkoxy, insbesondere tert-Butyloxy, Hetaryl-C<sub>1-4</sub>-alkoxy, insbesondere Fur-2-yl-methoxy, Tetrahydrofur-2-yl-methoxy, N-Boc-pyrrolidin-2-yl-methoxy, Pyrid-2-yl-methoxy, Pyrrolidin-2-yl-methoxy, 5-sec-Butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl-methoxy, Nitro, Amino, N,N-Di-C<sub>1-6</sub>-alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, insbesondere 2-N,N-Diethylaminoethoxy, N,N-Di-[(C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-

- 26 -

alkyl)]amino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, insbesondere 2-[N,N-Di(methoxyethyl)amino]-ethoxy, C<sub>1,4</sub>-Dialkylamino, insbesondere Dimethylamino, C<sub>3-7</sub>-Cyclo-alkyl-amino- (wobei als ringbildende Atome ein oder mehr Stickstoffatome enthalten und darüber hinaus Sauerstoff- oder Schwefelatome enthalten sein können) -C<sub>1-6</sub>-alkoxy, insbesondere 2-N-Morpholino-ethoxy, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-amino- (wobei als ringbildende Atome ein oder mehr Stickstoffatome enthalten und darüber hinaus Sauerstoff- oder Schwefelatome enthalten sein können), insbesondere N-Morpholino,

5

10

und

(i)

X<sup>1</sup> Schwefel bedeutet,

X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> und X<sup>4</sup> unabhängig voneinander Sauerstoff oder Schwefel bedeuten,

15

oder

(ii)

X<sup>2</sup> Schwefel bedeutet,

20

X<sup>1</sup>, X<sup>3</sup> und X<sup>4</sup> unabhängig voneinander Sauerstoff oder Schwefel bedeuten,

oder

(iii)

25

X<sup>3</sup> Schwefel bedeutet,

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> und X<sup>4</sup> unabhängig voneinander Sauerstoff oder Schwefel bedeuten,

oder

30

(iv)

X<sup>4</sup> Schwefel bedeutet,

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> und X<sup>3</sup> unabhängig voneinander Sauerstoff oder Schwefel bedeuten,

Die erfindungsgemäß zu verwendenden Thiodepsipeptide der allgemeinen Formel (I) und deren Salze enthalten außerdem ein oder mehrere Chiralitätszentren und können somit als reine Stereoisomere oder in Form verschiedener Enantiomeren- und Diastereomerengemische vorliegen, die erforderlichenfalls in an sich bekannter Weise getrennt werden können oder auch durch stereoselektive Reaktionen in Kombination mit dem Einsatz von stereochemisch reinen Ausgangsstoffen hergestellt werden.

Vorzugsweise werden jedoch die optisch aktiven, stereoisomeren Formen der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und deren Salze erfindungsgemäß verwendet. Besonders bevorzugt werden die cyclischen Depsipeptide verwendet, die sich aus (S)-konfigurierten Aminosäuren (L-Form) und (R)-konfigurierten Hydroxycarbonsäuren (D-Form) als Ringbausteine zusammensetzen.

Die Erfindung betrifft daher sowohl die reinen Enantiomeren und Diastereomeren, als auch deren Gemische zur Bekämpfung von Endoparasiten, besonders auf dem Gebiet der Medizin und Veterinärmedizin.

Als geeignete Salze der Thiodepsipeptide der allgemeinen Formel (I) können übliche nicht toxische Salze, d.h. Salze mit verschiedenen Basen und Salze mit zugesetzten Säuren, genannt werden. Vorzugsweise sind Salze mit anorganischen Basen, wie Alkalimetallsalze, beispielsweise Natrium-, Kalium- oder Cäsiumsalze, Erdalkalimetallsalze, beispielsweise Calcium- oder Magnesiumsalze, Ammoniumsalze, Salze mit organischen Basen sowie mit anorganischen Aminen, beispielsweise Triethylammonium-, Dicyclohexylammonium-, N,N'-Dibenzylethylendiammonium-, Pyridinium-, Picolinium- oder Ethanolammoniumsalze, Salze mit anorganischen Säuren, beispielsweise Hydrochloride, Hydrobromide, Dihydrosulfate, Trihydrosulfate, oder Phosphate, Salze mit organischen Carbonsäuren oder organischen Sulfosäuren, beispielsweise Formiate, Acetate, Trifluoracetate, Maleate, Tartrate, Methansulfonate, Benzolsulfonate oder para-Toluolsulfonate, Salze mit basischen Aminosäuren, beispielsweise Arginate, Aspartate oder Glutamate und Ähnliches zu nennen.

Im einzelnen seien die nachfolgenden Cyclodepsipeptide mit 24 Ringatomen genannt:

Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenylthiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenylthiolactyl-),

5

Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenylthiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenylthiolactyl-),

10 Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenylthiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenyllactyl-),

Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenylthiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenyllactyl-),

15 Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenylthiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenyllactyl-),

Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenyllactyl-),

20

Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenylthiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenylthiolactyl-),

25 Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenyllactyl-),

Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenylthiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenyllactyl-),

30 Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-nitro-phenylthiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-nitro-phenylthiolactyl-),

Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-nitro-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-nitro-phenyllactyl-),

5 Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-tert-butyloxy-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-tert-butyloxy-phenyllactyl-),

10 Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-tert-butyloxy-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-tert-butyloxy-phenyllactyl-),

15 Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-N-morpholino-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-N-morpholino-phenyllactyl-),

20 Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-N-morpholino-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-N-morpholino-phenyllactyl-),

25 Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-N-morpholino-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-N-morpholino-phenyllactyl-),

30 Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-N-morpholino-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-N-morpholino-phenyllactyl-),

- 30 -

Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-N-morpholino-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-N-morpholino-phenyllactyl-),

5 Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-N-morpholino-phenylthiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-N-morpholino-phenylthiolactyl-),

10 Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-N-morpholino-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-N-morpholino-phenyllactyl-),

15 Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-N-morpholino-phenylthiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-N-morpholino-phenyllactyl-),

20 Cyclo[-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(fur-2-yl-methoxy)-phenylthiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(fur-2-yl-methoxy)-phenylthiolactyl-],

25 Cyclo[-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(fur-2-yl-methoxy)-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(fur-2-yl-methoxy)-phenyllactyl-],

30 Cyclo[-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(fur-2-yl-methoxy)-phenylthiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenylthio-lactyl-],

Cyclo[-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(fur-2-yl-methoxy)-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenyllactyl-],

5 Cyclo[-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(fur-2-yl-methoxy)-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenyllactyl-],

10 Cyclo[-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(fur-2-yl-methoxy)-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenyllactyl-],

Cyclo[-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(tetrahydrofur-2-yl-methoxy)-phenylthiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(tetrahydrofur-2-yl-methoxy)-phenylthiolactyl-],

15 Cyclo[-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(tetrahydrofur-2-yl-methoxy)-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(tetrahydrofur-2-yl-methoxy)-phenyllactyl-],

20 Cyclo[-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(tetrahydrofur-2-yl-methoxy)-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(tetrahydrofur-2-yl-methoxy)-phenyllactyl-],

25 Cyclo[-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(pyrrolidin-2-yl-methoxy)-phenylthiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(pyrrolidin-2-yl-methoxy)-phenylthiolactyl-],

30 Cyclo[-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(pyrrolidin-2-yl-methoxy)-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(pyrrolidin-2-yl-methoxy)-phenyllactyl-],

Cyclo[-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(pyrrolidin-2-yl-methoxy)-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(pyrrolidin-2-yl-methoxy)-phenyllactyl-],

5 Cyclo[-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(pyrrolidin-2-yl-methoxy)-phenylthiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenylthiolactyl-],

10 Cyclo[-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(pyrrolidin-2-yl-methoxy)-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenyllactyl-],

15 Cyclo[-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(pyrrolidin-2-yl-methoxy)-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenyl-lactyl-],

20 Cyclo[-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(pyrrolidin-2-yl-methoxy)-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenyl-lactyl-],

25 Cyclo[-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(5-sec-butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl-methoxy)-phenylthiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(5-sec-butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl-methoxy)-phenylthiolactyl-],

30 Cyclo[-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(5-sec-butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl-methoxy)-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(5-sec-butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl-methoxy)-phenyllactyl-],

Cyclo[-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(5-sec-butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl-methoxy)-phenylthiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenylthiolactyl-],

5 Cyclo[-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl-methoxy)-phenylthiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenylthiolactyl-],

10 Cyclo[-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(tetrazol-5-yl-methoxy)-phenylthiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenyl-thiolactyl-],

15 Cyclo[-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(2-N,N-diethyl-amino-ethoxy)-phenylthiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenylthiolactyl-],

Cyclo[-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(2-N,N-diethyl-amino-ethoxy)-phenylthiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(2-N,N-diethylamino-ethoxy)-phenylthiolactyl-],

20 Cyclo[-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(2-N,N-diethyl-amino-ethoxy)-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(2-N,N-diethylamino-ethoxy)-phenyllactyl-],

25 Cyclo[-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(2-N,N-diethyl-amino-ethoxy)-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(2-N,N-diethylamino-ethoxy)-phenyllactyl-],

30 Cyclo[-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(N,N-diethyl-amino-methoxy)-phenylthiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(N,N-diethylaminomethoxy)-phenylthiolactyl-],

Cyclo[-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(N,N-diethyl-amino-methoxy)-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(N,N-diethylaminomethoxy)-phenyllactyl-],

5 Cyclo[-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(N,N-diethyl-amino-methoxy)-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(N,N-di-ethylaminomethoxy)-phenyllactyl-],

10 Cyclo[-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(2-N-morpholino-ethoxy)-phenylthiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(2-N-morpholino-ethoxy)-phenylthiolactyl-],

15 Cyclo[-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(2-N-morpholino-ethoxy)-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(2-N-morpholino-ethoxy)-phenyllactyl-],

20 Cyclo[-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(N,N-dimethoxy-ethylamino-ethoxy)-phenylthiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(N,N-dimethoxy-ethylamino-ethoxy)-phenylthiolactyl-],

25 Cyclo[-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(N,N-dimethoxy-ethylamino-ethoxy)-phenylthiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenylthiolactyl-],

30 Cyclo[-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(N-piperidino-sulfonyl)-phenylthiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(N-piperidino-sulfonyl)-phenylthiolactyl-],

- 35 -

Cyclo[-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(N-morpholino-methoxy)-phenylthiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenylthiolactyl-],

5 Cyclo[-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(N-morpholino-methoxy)-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenyl-lactyl-],

10 Cyclo[-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(N,N-diethyl-amino-methoxy)-phenylthiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leu-cinyl-D-phenylthiolactyl-],

15 Cyclo[-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(N,N-diethyl-amino-methoxy)-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenyllactyl-],

20 Cyclo[-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(pyrid-2-yl-me-thoxy)-phenylthiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(pyrid-2-yl-methoxy)-phenylthiolactyl-],

25 Cyclo[-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(pyrid-2-yl-me-thoxy)-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(pyrid-2-yl-methoxy)-phenyllactyl-],

30 Cyclo[-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(pyrid-2-yl-me-thoxy)-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(pyrid-2-yl-methoxy)-phenyllactyl-].

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind neu, sie lassen sich beispielsweise nach dem oben angegebenen Verfahren herstellen.

- 36 -

Überraschenderweise können die neuen Thiodepsipeptide der allgemeinen Formel (I) durch Thionierung einer oder mehrerer Amidgruppen aus entsprechenden Depsipeptiden der allgemeinen Formel (II) erhalten werden.

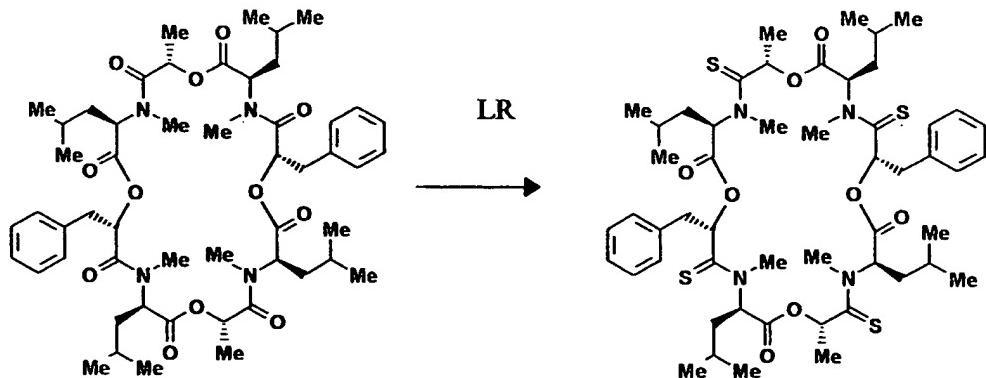
- 5 Nachfolgend wird das erfindungsgemäße Verfahren anhand ausgewählter Beispiele erläutert (vgl. auch Herstellungsbeispiele).

Setzt man beispielsweise bei Verfahren 2 zur Thionierung das cyclische Depsipeptid Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenyllactyl-N-methyl-

- 10 L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenyllactyl-) (PF 1022A) als Verbindung der allgemeinen Formel (II) ein und verwendet als Thionierungsmittel „Lawesson's Reagens“, so entsteht das Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenylthiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenyl-thiolactyl-) (vgl. Schema I ).

15

Schema I



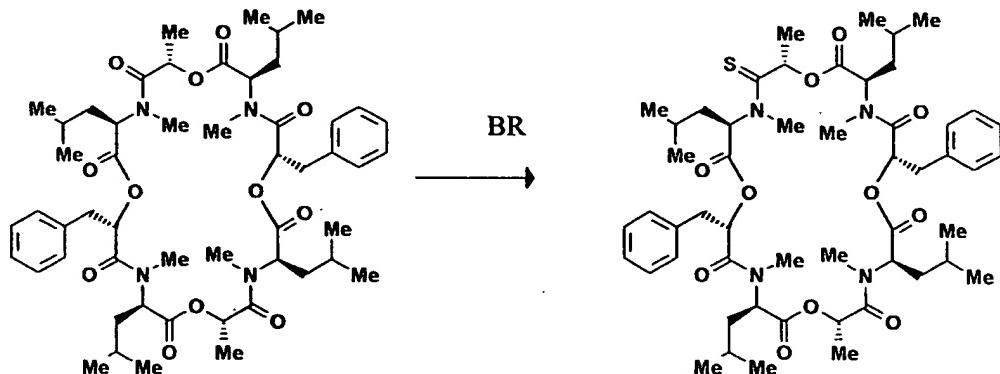
LR: Lawesson's Reagens

20

Setzt man in einer weiteren Ausführungsform des Verfahrens 2 zur Thionierung das cyclische Depsipeptid Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenyllactyl-) (PF 1022A) als Verbindung der allgemeinen Formel (II) ein und verwendet als Thionierungsmittel „*Belleau's Reagens*“, so entsteht selektiv das Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenyllactyl-) (vgl. Schema II).

### Schema II

10



*BR: Belleau's Reagens*

15

Die zur Durchführung des Verfahrens als Ausgangsstoffe benötigten Verbindungen sind durch die Formeln (II) allgemein definiert. In den Formeln stehen vorzugsweise für R<sup>1</sup> bis R<sup>12</sup> diejenigen Reste, die bereits im Zusammenhang mit der Beschreibung der erfindungsgemäßen Stoffe der Formel (I) als bevorzugt für diese Substituenten genannt wurden.

20

Die als Ausgangsstoffe verwendeten cyclischen Depsipeptide sind z. T. bekannt und können nach literaturbekannten Methoden mittels Fermentation oder Totalsynthese erhalten werden [vgl. Fermentation der Cyclooctadepsipeptide: PF 1022A: Fermentation aus Mycelia sterilia (FERM BP-2671; frühere Bezeichnung FERM P-10 504) in EP-OS 382 173; T. Sasaki et al., J. Antibiotics 45, 1992, S. 692; US-Pat. 5 116

815; EP-OS 503 538; Y. Kodama et al., Sci. Reports of Meiji Seika Kaisha 31, 1992, S. 1-8 aus derselben Kultur wurden isoliert: PF 1022B, PF 1022C und PF 1022D: JP-Pat. 5170 749; PF 1022E: JP-Pat. 6 184 126; die unveröffentlichte PCT-Anmeldung PCT 965190; Totalsynthese der Cyclooctadepsipeptide: JP-Pat. 5 229 997; JP-Pat. 5 320 148; Makoto Ohyama et al., Biosci. Biotech. Biochem., 58 (6), 1994, S. 1193; Makoto Kobayashi et al., Annu. Rep. Sankyo Res. Lab. 46, 1994, S. 67; Stephen J. Nelson et al., J. Antibiotics 47 (11), 1994, S. 1322; J. Scherkenbeck et al. Tetrahedron 51 (31), 1995, S. 8459 (PF 1022A); B. H. Lee Tetrahedron Lett. 38 (5), 1997, S. 757; WO 93/19 053; EP-OS 634 408; WO 94/19 334; WO 95/07 272; EP-OS 626 375; EP-OS 626 376, EP-OS 664 297; EP 718 293; WO 96/11 945; WO 97/11 064 sowie WO 97/09 331 und WO 97/02 256].

Eine Vielzahl unterschiedlicher Schweflungsreagenzien sind in der Literatur beschrieben, wie beispielsweise Schwefelwasserstoff ( $H_2S$ ), Schwefelwasserstoff/ Chlorwasserstoff ( $H_2S/HCl$ ), Wasserstoffsulfid/Chlorwasserstoff ( $H_2S_2/HCl$ ), Di-(diethylaluminium)-sulfid  $[(Et_2Al)_2S]$ , polymeres Ethylaluminiumsulfid  $[(EtAlS)_n]$ , Siliziumdisulfid ( $SiS_2$ ), Dibortrisulfid ( $B_2S_3$ ), Phosphorpentachlorid/Dialuminium-trisulfid/Natriumsulfat ( $PCl_5/Al_2S_3/Na_2SO_4$ ), Natriumsulfid/Schwefelsäure ( $Na_2S/H_2SO_4$ ), Diphosphorpentasulfid ( $P_2S_5$ ), Diphosphorpentasulfid/Pyridin ( $P_2S_5/Py$ ), Diethylthiocarbamoylchlorid, Diphosphorpentasulfid/Triethylamin ( $P_2S_5/NEt_3$ ), Diphosphorpentasulfid/n-Butyllithium ( $P_2S_5/n-BuLi$ ), Diphosphorpentasulfid/Natriumhydrogencarbonat ( $P_2S_5/NaHCO_3$ ; „Scheeren's Reagens“, Bildung von  $Na^{2+} [P_4S_{10}O]^{2-}$ ), Diphosphorpentasulfid/Methanol ( $P_2S_5/MeOH$ ), SCN-CO- OEt,  $PSCl_x \cdot (NMe_2)_{3-x}$  ( $X = 0-3$ ), Bis(tricyclohexylzinn)sulfid/Bortrihalogenid  $[(C_6H_{11})_3Sn]S_2+BX_3$  ( $X = Cl, F$ ), EP 0 280 867 (1988), Bis(1,5-cyclooctadiylboryl)sulfid  $[(9-BBN)_2S]$  als Schweflungsreagens oder als Phosphor-pentasulfid-Ersatz 2,4-Bis-(methylthio)-1,3,2,4-dithiadiphosphetan-2,4-disulfid „Davy-Reagens Methyl“ (DR-Me), 2,4-Bis-(ethylthio)-1,3,2,4-dithiadiphosphetan-2,4-disulfid „Davy-Reagens Ethyl“ (DR-Et), 2,4-Bis-(p-tolylthio)-1,3,2,4-dithiadiphosphetan-2,4-disulfid „Davy-Reagens p-Tolyl oder Heimgartner Reagens“ (DR-T), 2,4-Bis-(4-phenoxyphenyl)-2,4-dithioxo-1,3,2,4-dithiadiphosphetan „Belleau's Reagens (BR)“, 2,4-Bis-(4-phenylthiophenyl)-2,4-dithioxo-1,3,2,4-dithiadiphosphetan.

tan, 2,4-Bis-(4-methoxyphenyl)-2,4-dithioxo-1,3,2,4-dithiadiphosphetan „Lawesson's Reagens (LR)" (vgl. Davy-Reagens: H. Heimgartner et al., *Helv. Chim. Acta* 70, 1987, S. 1001; Belleau's Reagens: *Tetrahedron* 40, 1984, S. 2047; *Tetrahedron* 40, 1984, S. 2663; *Tetrahedron Letters* 24, 1983, S. 3815; I. Thomson et al., *Org. Synth.* 62, 1984, S. 158 sowie dort zitierte Literatur; D. Brillon *Synthetic Commun.* 20 (19), 1990, S. 3085 und dort zitierte Literatur; selektive Thionierung von Oligopeptiden: K. Clausen et al., *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* 1984, 785; O. E. Jensen et al., *Tetrahedron* 41, 1985, S. 5595; Reviews über „Lawesson's Reagenz, (LR)": R. A. Cherkasov et al., *Tetrahedron* 41, 1985, S. 2567; M. P. Cava et al., *Tetrahedron* 41, 1985, S. 5061; Diborylsulfid: *Liebigs Ann. Chem.* 1992, S. 1081 und dort zitierte Literatur; Metzner et al. in *Sulfur Reagents in Organic Synthesis*, B. Harcourt: London 1994, Academic Press, S. 44-45).

Alternativ sind auch Reaktionsfolgen, wie beispielsweise eine O-Alkylierung mit  $R_3O^+BF_4^-$  ( $R$ : -Methyl, Ethyl) (H. Meerwein et al., *Justus Liebigs Ann. Chem.* 641, (1961) S. 1) und anschließende Umsetzung der Intermediate mit wasserfreiem NaSH (R. E. Eibeck, *Inorg. Syn.* 7, (1963) S. 128), die *in-situ* Bildung von Chloriminiumsalzen und nachfolgende Reaktion mit Tetrathiomolybdaten, insbesondere Benzyltriethylammoniumtetramolybdat  $[(Ph-CH_2-NEt_3)_2MoS_4]$  (*Tetrahedron Lett.* 36 (45), 1995, S. 8311) oder Hexamethyldisilathian ( $TMS_2S$ ) ( $TMS$ : Trimethylsilyl; P. L. Fuchs et al., *J. Org. Chem.* 59, 1994, S. 348) möglich.

Zur Durchführung des erfundungsgemäßen Verfahrens 2 werden als Sulfidierungsreagenzien bevorzugt Phosphorreagenzien wie beispielsweise Diphosphorpentasulfid ( $P_2S_5$ ), Diphosphorpentasulfid/Pyridin ( $P_2S_5/Py$ ), Diphosphorpentasulfid/Triethylamin ( $P_2S_5/NEt_3$ ), Diphosphorpentasulfid/Natriumhydrogencarbonat ( $P_2S_5/NaHCO_3$ , „Scheeren's Reagens") oder besonders bevorzugt das racemisierungsfreie 2,4-Bis-(4-methoxyphenyl)-2,4-dithioxo-1,3,2,4-dithiadiphosphetan (LR: Lawesson's Reagens) (K. Clausen, M. Thorsen, S.-O. Lawesson *Tetrahedron* 37, 1981, S. 3635) 2,4-Bis-(4-phenoxyphenyl)-2,4-dithioxo-1,3,2,4-dithiadiphosphetan „Belleau's Reagens (BR)" bzw. 2,4-Bis-(4-phenylthiophenyl)-2,4-dithioxo-1,3,2,4-dithiadiphosphetan, eingesetzt.

5 Im allgemeinen ist es vorteilhaft, das erfindungsgemäße Verfahren in Gegenwart von Verdünnungsmitteln durchzuführen. Verdünnungsmittel werden vorteilhaft in einer solchen Menge eingesetzt, daß das Reaktionsgemisch während des ganzen Verfahrens gut rührbar bleibt. Als Verdünnungsmittel zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens kommen alle inerten organischen Lösungsmittel in Frage.

Als Beispiele sind zu nennen: Halogenkohlenwasserstoffe, insbesondere Chlorkohlenwasserstoffe, wie Tetrachlorethylen, Tetrachlorethan, Dichlorpropan, Methylenchlorid, Dichlorbutan, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Trichlorethan, Trichlor-ethylen, Pentachlorethan, Difluorbenzol, 1,2-Dichlorethan, Chlorbenzol, Brombenzol, Dichlorbenzol, Chlortoluol, Trichlorbenzol; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Butanol; Ether wie Ethylpropylether, Methyl-tert-butylether, n-Butylether, Anisol, Phenetol, Cyclohexylmethylether, Dimethylether, Diethylether, Dipropylether, 10 Diisopropylether, Di-n-butylether, Diisobutylether, Diisoamylether, Ethylenglycoldimethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dichlordiethylether und Polyether des Ethylenoxids und/oder Propylenoxids; Amine wie Trimethyl-, Triethyl-, Tripropyl-, Tributylamin, N-Methyl-morpholin, Pyridin und Tetramethylendiamin, Nitrokohlenwasserstoffe wie Niromethan, Nitroethan, Nitropropan, Nitrobenzol, Chlornitrobenzol, o-Nitrotoluol; Nitrile wie Acetonitril, Propionitril, Butyronitril, Isobutyronitril, Benzonitril, m-Chlorbenzonitril sowie Verbindungen wie Tetrahydrothiophendioxid und Dimethylsulfoxid, Tetramethylsulfoxid, Dipropylsulfoxid, Benzylmethylsulfoxid, Diisobutylsulfoxid, Dibutylsulfoxid, Diisoamylsulfoxid; Sulfone wie Dimethyl-, Diethyl-, Dipropyl-, Dibutyl-, Diphenyl-, Dihexyl-, Methylethyl-, Ethylpropyl-, Ethylisobutyl- und Pentamethylensulfon; aliphatische, cycloaliphatische oder aromatische Kohlenwas-serstoffe wie Pentan, Hexan, Heptan, Oktan, Nonan und technische Kohlenwasserstoffe, beispielsweise sogenannte White Spirits mit Komponenten mit Siedepunkten im Bereich beispielsweise von 40°C bis 250°C, Cymol, Benzinfraktionen innerhalb eines Siedepunktintervall von 70°C bis 190°C, Cyclohexan, 15 Methylcyclohexan, Petrolether, Ligroin, Octan, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Brombenzol, Nitrobenzol, Xylol; Ester wie Methyl-, Ethyl-, Butyl-, Isobutylacetat, sowie Dimethyl-, Dibutyl-, Ethylencarbonat; Amide wie Hexamethylenphosphor-

triimid, Formamid, N-Methyl-formamid, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dipropyl-formamid, N,N-Dibutylformamid, N-Methyl-pyrrolidin, N-Methyl-caprolactam, 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidin, Octylpyrrolidon, Octylcaprolactam, 1,3-Dimethyl-2-imidazolindion, N-Formyl-piperidin, N,N'-1,4-Diformylpiperazin; 5 Ketone wie Aceton, Acetophenon, Methyl-ethylketon, Methylbutylketon.

Selbstverständlich kann man das erfundungsgemäße Verfahren auch in Gemischen der genannten Lösungs- und Verdünnungsmittel durchführen.

10 Die zu verwendenden Verdünnungsmittel sind vom jeweils eingesetzten Schwefelreagens abhängig.

Bevorzugte Verdünnungsmittel zur Thionierung sind jedoch aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Brombenzol, Nitrobenzol oder Xylo, 15 Ether wie Ethylpropylether, Methyl-tert-butylether, Anisol, Phenol, Cyclohexylmethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan.

Die Thionierung nach Verfahren 2 wird durchgeführt, indem man die Depsipeptide der allgemeinen Formel ( II ) in Gegenwart eines geeigneten Schweflungsreagens, 20 beispielsweise [2,4-Bis-(4-methoxyphenyl)-2,4-dithioxo-1,3,2,4-dithiadiphosphetan (LR: Lawesson's Reagens), 2,4-Bis-(4-phenoxyphenyl)-2,4-dithioxo-1,3,2,4-dithiadiphosphetan (BR: Belleau's Reagens) bzw. 2,4-Bis-(4-phenylthiophenyl)-2,4-dithioxo-1,3,2,4-dithiadiphosphetan, in einem der angegebenen Verdünnungsmittel umsetzt.

25 Die Reaktionsdauer beträgt 10 Minuten bis 72 Stunden. Die Umsetzung erfolgt bei Temperaturen zwischen -10 °C und +200 °C, bevorzugt zwischen 0 °C und +150 °C, besonders bevorzugt bei Temperaturen zwischen +10 °C und + 130 °C oder bei Siedetemperatur eines geeigneten Verdünnungsmittels. Es kann grundsätzlich unter Normaldruck gearbeitet werden. Vorzugsweise arbeitet man bei Normaldruck oder 30 bei Drucken bis zu 15 bar. und gegebenenfalls unter Schutzgasatmosphäre (Stickstoff oder Helium).

Zur Durchführung des erfundungsgemäßen Verfahrens 2 setzt man pro vorhandener Amidcarbonylgruppe in Verbindungen der allgemeinen Formeln ( II ) im allgemeinen 0,5 bis 3,5 Mol, vorzugsweise 1,0 bis 2,5 Mol an Schweflungsreagens ein.

5

Nach vollendeter Thionierung wird der gesamte Reaktionsansatz abgekühlt, vom ausfallenden Thionierungsmittel abgetrennt und gegebenenfalls gewaschen. Die anfallenden Produkte lassen sich in üblicher Weise durch Umkristallisieren, Vakuumdestillation oder Säulenchromatographie reinigen (vgl. auch die Herstellungsbeispiele).

10

Mit dem Verfahren sind, aus den einzelnen Bausteinen mit sowohl (S)- als auch (R)-Konfiguration (bzw. L- und D-Konfiguration), Thiodepsipeptide unter Beibehaltung der ursprünglichen Konfiguration der Ausgangsstoffe erhältlich.

15

Mit den in den vorstehenden Verfahrensvarianten bezeichneten „inerten Lösungsmitteln“ sind jeweils Lösungsmittel gemeint, die unter den jeweiligen Reaktionsbedingungen inert sind, jedoch nicht unter beliebigen Reaktionsbedingungen inert sein müssen.

20

Die Wirkstoffe eignen sich bei günstiger Warmblütotoxicität zur Bekämpfung von pathogenen Endoparasiten, die bei Menschen und in der Tierhaltung und Tierzucht bei Nutz-, Zucht-, Zoo-, Labor-, Versuchs- und Hobbytieren vorkommen. Sie sind dabei gegen alle oder einzelne Entwicklungsstadien der Schädlinge sowie gegen resistente und normal sensible Arten wirksam. Durch die Bekämpfung der pathogenen Endoparasiten sollen Krankheit, Todesfälle und Leistungsminderungen (z.B. bei der Produktion von Fleisch, Milch, Wolle, Häuten, Eiern, Honig usw.) vermindert werden, so daß durch den Einsatz der Wirkstoffe eine wirtschaftlichere und einfachere Tierhaltung möglich ist. Zu den pathogenen Endoparasiten zählen Cestoden, Trematoden, Nematoden, Acanthocephalen, insbesondere:

25

30

Aus der Ordnung der Pseudophyllidea z.B.: *Diphyllobothrium* spp., *Spirometra* spp., *Schistocephalus* spp., *Ligula* spp., *Bothridium* spp., *Diphlogonoporus* spp..

- 5 Aus der Ordnung der Cyclophyllidea z.B.: *Mesocestoides* spp., *Anoplocephala* spp.,  
*Paranoplocephala* spp., *Moniezia* spp., *Thysanosoma* spp., *Thysaniezia* spp.,  
*Avitellina* spp., *Stilesia* spp., *Cittotaenia* spp., *Andyra* spp., *Bertiella* spp., *Taenia* spp.,  
*Echinococcus* spp., *Hydatigera* spp., *Davainea* spp., *Raillietina* spp., *Hymenolepis*  
spp., *Echinolepis* spp., *Echinocotyle* spp., *Diorchis* spp., *Dipylidium* spp., *Joyeuxiella*  
spp., *Diplopystidium* spp..

10

Aus der Unterklasse der Monogenea z.B.: *Gyrodactylus* spp., *Dactylogytrus* spp.,  
*Polystoma* spp..

- 15 Aus der Unterklasse der Digenea z.B.: *Diplostomum* spp., *Posthodiplostomum* spp.,  
*Schistosoma* spp., *Trichobilharzia* spp., *Ornithobilharzia* spp., *Austrobilharzia* spp.,  
*Gigantobilharzia* spp., *Leucochloridium* spp., *Brachylaima* spp., *Echinostoma* spp.,  
*Echinopyryphium* spp., *Echinochasmus* spp., *Hypoderaeum* spp., *Fasciola* spp., *Fas-*  
*ciolides* spp., *Fasciolopsis* spp., *Cyclocoelum* spp., *Typhlocoelum* spp.,  
*Paramphistomum* spp., *Calicophoron* spp., *Cotylophoron* spp., *Gigantocotyle* spp.,  
20 *Fischoederius* spp., *Gastrothylacus* spp., *Notocotylus* spp., *Catatropis* spp., *Pla-*  
*giorchis* spp., *Prosthogonimus* spp., *Dicrocoelium* spp., *Eurytrema* spp., *Troglotrema*  
spp., *Paragonimus* spp., *Collyrichum* spp., *Nanophyetus* spp., *Opisthorchis* spp., *Clo-*  
*norchis* spp., *Metorchis* spp., *Heterophyes* spp., *Metagonimus* spp..

25

Aus der Ordnung der Enoplida z.B.: *Trichuris* spp., *Capillaria* spp., *Trichomosoides*  
spp., *Trichinella* spp..

Aus der Ordnung der Rhabditia z.B.: *Micronema* spp., *Strongyloides* spp..

30

Aus der Ordnung der Strongylida z.B.: *Strongylus* spp., *Triodontophorus* spp.,  
*Oesophagodontus* spp., *Trichonema* spp., *Gyalocephalus* spp., *Cylindropharynx* spp.,  
*Poteriostomum* spp., *Cyclocercus* spp., *Cylicostephanus* spp., *Oesophagostomum*

- spp., Chabertia spp., Stephanurus spp., Ancylostoma spp., Uncinaria spp.,  
Bunostomum spp., Globocephalus spp., Syngamus spp., Cyathostoma spp.,  
Metastrongylus spp., Dictyocaulus spp., Muellerius spp., Protostrongylus spp., Neo-  
strongylus spp., Cystocaulus spp., Pneumostrongylus spp., Spicocaulus spp.,  
5 Elaphostrongylus spp., Parelaphostrongylus spp., Crenosoma spp., Paracrenosoma  
spp., Angiostrongylus spp., Aelurostrongylus spp., Filaroides spp., Parafilaroides spp.,  
Trichostrongylus spp., Haemonchus spp., Ostertagia spp., Marshallagia spp.,  
Cooperia spp., Nematodirus spp., Hyostrongylus spp., Obeliscoides spp.,  
Amidostomum spp., Ollulanus spp..
- 10 Aus der Ordnung der Oxyurida z.B.: Oxyuris spp., Enterobius spp., Passalurus spp.,  
Syphacia spp., Aspicularis spp., Heterakis spp..
- Aus der Ordnung der Ascaridia z.B.: Ascaris spp., Toxascaris spp., Toxocara spp.,  
15 Parascaris spp., Anisakis spp., Ascaridia spp..
- Aus der Ordnung der Spirurida z.B.: Gnathostoma spp., Physaloptera spp., Thelazia  
spp., Gongylonema spp., Habronema spp., Parabronema spp., Draschia spp.,  
Dracunculus spp..
- 20 Aus der Ordnung der Filariida z.B.: Stephanofilaria spp., Parafilaria spp., Setaria spp.,  
Loa spp., Dirofilaria spp., Litomosoides spp., Brugia spp., Wuchereria spp.,  
Onchocerca spp..
- Aus der Ordnung der Gigantorhynchida z.B.: Filicollis spp., Moniliformis spp.,  
25 Macracanthorhynchus spp., Prosthenorchis spp..
- Zu den Nutz- und Zuchttieren gehören Säugetiere wie z.B. Rinder, Pferde, Schafe,  
Schweine, Ziegen, Kamele, Wasserbüffel, Esel, Kaninchen, Damwild, Rentiere, Pelz-  
30 tiere wie z.B. Nerze, Chinchilla, Waschbär, Vögel wie z.B. Hühner, Gänse, Puten,  
Enten, Süß- und Salzwasserfische wie z.B. Forellen, Karpfen, Aale, Reptilien,  
Insekten wie z.B. Honigbiene und Seidenraupe.

Zu Labor- und Versuchstieren gehören Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Goldhamster, Hunde und Katzen.

5 Zu den Hobbytieren gehören Hunde und Katzen.

Die Anwendung kann sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch erfolgen.

10 Die Anwendung der Wirkstoffe erfolgt direkt oder in Form von geeigneten Zubereitungen enteral, parenteral, dermal, nasal, durch Behandlung der Umgebung oder mit Hilfe wirkstoffhaltiger Formkörper wie z.B. Streifen, Platten, Bänder, Halsbänder, Ohrmarken, Gliedmaßenbänder, Markierungsvorrichtungen.

15 Die enterale Anwendung der Wirkstoffe geschieht z.B. oral in Form von Pulver, Tabletten, Kapseln, Pasten, Tränken, Granulaten, oral applizierbaren Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Boli, medikirtem Futter oder Trinkwasser. Die dermale Anwendung geschieht z.B. in Form des Tauchens (Dippen), Sprühens (Sprayen) oder Aufgießens (pour-on and spot-on). Die parenterale Anwendung geschieht z.B. in Form der Injektion (intramuskulär, subcutan, intravenös, 20 intraperitoneal) oder durch Implantate.

Geeignete Zubereitungen sind:

25 Lösungen wie Injektionslösungen, orale Lösungen, Konzentrate zur oralen Verabreichung nach Verdünnung, Lösungen zum Gebrauch auf der Haut oder in Körperhöhlen, Aufgußformulierungen, Gele;

Emulsionen und Suspensionen zur oralen oder dermalen Anwendung sowie zur Injektion; halbfeste Zubereitungen;

30 Formulierungen, bei denen der Wirkstoff in einer Salbengrundlage oder in einer Öl in Wasser oder Wasser in Öl Emulsionsgrundlage verarbeitet ist;

Feste Zubereitungen wie Pulver, Premixe oder Konzentrate, Granulate, Pellets, Tabletten, Boli, Kapseln; Aerosole und Inhalate, wirkstoffhaltige Formkörper.

5 Injektionslösungen werden intravenös, intramuskulär und subcutan verabreicht.

Injektionslösungen werden hergestellt, indem der Wirkstoff in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst wird und eventuell Zusätze wie Lösungsvermittler, Säuren, Basen, Puffersalze, Antioxidantien, Konservierungsmittel zugefügt werden. Die Lösungen  
10 werden steril filtriert und abgefüllt.

Als Lösungsmittel seien genannt: Physiologisch verträgliche Lösungsmittel wie Wasser, Alkohole wie Ethanol, Butanol, Benzylalkohol, Glycerin, Propylenglykol, Polyethylenglykole, N-Methyl-pyrrolidon, sowie Gemische derselben.

15 Die Wirkstoffe lassen sich gegebenenfalls auch in physiologisch verträglichen pflanzlichen oder synthetischen Ölen, die zur Injektion geeignet sind, lösen.

20 Als Lösungsvermittler seien genannt: Lösungsmittel, die die Lösung des Wirkstoffs im Hauptlösungsmittel fördern oder sein Ausfallen verhindern. Beispiele sind Polyvinylpyrrolidon, polyoxyethyliertes Rhizinusöl, polyoxyethylierte Sorbitanester.

Konservierungsmittel sind: Benzylalkohol, Trichlorbutanol, p-Hydroxybenzoësäure-  
ester, n-Butanol.

25 Orale Lösungen werden direkt angewendet. Konzentrate werden nach vorheriger Verdünnung auf die Anwendungskonzentration oral angewendet. Orale Lösungen und Konzentrate werden wie oben bei den Injektionslösungen beschrieben hergestellt, wobei auf steriles Arbeiten verzichtet werden kann.

30

Lösungen zum Gebrauch auf der Haut werden aufgeträufelt, aufgestrichen, eingerieben, aufgespritzt oder aufgesprüht. Diese Lösungen werden wie oben bei den Injektionslösungen beschrieben hergestellt.

- 5 Es kann vorteilhaft sein, bei der Herstellung Verdickungsmittel zuzufügen. Verdickungsmittel sind: Anorganische Verdickungsmittel wie Bentonite, kolloidale Kieselsäure, Aluminiummonostearat, organische Verdickungsmittel wie Cellulosederivate, Polyvinylalkohole und deren Copolymeren, Acrylate und Methacrylate.
- 10 Gele werden auf die Haut aufgetragen oder aufgestrichen oder in Körperhöhlen eingebracht. Gele werden hergestellt, indem Lösungen, die wie bei den Injektionslösungen beschrieben hergestellt worden sind, mit soviel Verdickungsmittel versetzt werden, daß eine klare Masse mit salbenartiger Konsistenz entsteht. Als Verdickungsmittel werden die weiter oben angegebenen Verdickungsmittel eingesetzt.
- 15 Aufgieß-Formulierungen werden auf begrenzte Bereiche der Haut aufgegossen oder aufgespritzt, wobei der Wirkstoff die Haut durchdringt und systemisch wirkt.
- 20 Aufgieß-Formulierungen werden hergestellt, indem der Wirkstoff in geeigneten hautverträglichen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen gelöst, suspendiert oder emulgiert wird. Gegebenenfalls werden weitere Hilfsstoffe wie Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel, Haftmittel zugefügt.
- 25 Als Lösungsmittel seien genannt: Wasser, Alkanole, Glycole, Polyethylenglycole, Polypropylenglycole, Glycerin, aromatische Alkohole wie Benzylalkohol, Phenylethanol, Phenoxyethanol, Ester wie Essigester, Butylacetat, Benzylbenzoat, Ether wie Alkylenglykolalkylether wie Dipropylenglykolmonomethylether, Diethylenglykolmono-butylether, Ketone wie Aceton, Methylethylketon, aromatische und/oder aliphatische Kohlenwasserstoffe, pflanzliche oder synthetische Öle, DMF, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, 2,2-Dimethyl-4-oxy-methylen-1,3-dioxolan.
- 30

Farbstoffe sind alle zur Anwendung am Tier zugelassenen Farbstoffe, die gelöst oder suspendiert sein können.

Resorptionsfördernde Stoffe sind z.B. DMSO, spreitende Öle wie Isopropylmyristat,

5 Dipropylenglykolpelargonat, Silikonöle, Fettsäureester, Triglyceride, Fettalkohole.

Antioxidantien sind Sulfite oder Metabisulfite wie Kaliummetabisulfit, Ascorbinsäure,

Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Tocopherol.

10 Lichtschutzmittel sind z.B. Novantisolsäure.

Haftmittel sind z.B. Cellulosederivate, Stärkederivate, Polyacrylate, natürliche Polymere wie Alginate, Gelatine.

15 Emulsionen können oral, dermal oder als Injektionen angewendet werden.

Emulsionen sind entweder vom Typ Wasser in Öl oder vom Typ Öl in Wasser.

20 Sie werden hergestellt, indem man den Wirkstoff entweder in der hydrophoben oder in der hydrophilen Phase löst und diese unter Zuhilfenahme geeigneter Emulgatoren und gegebenenfalls weiterer Hilfsstoffe wie Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel, viskositätserhöhende Stoffe, mit dem Lösungsmittel der anderen Phase homogenisiert.

25 Als hydrophobe Phase (Öle) seien genannt: Paraffinöle, Silikonöle, natürliche Pflanzenöle wie Sesamöl, Mandelöl, Rizinusöl, synthetische Triglyceride wie Capryl /Caprinsäure-biglycerid, Triglyceridgemisch mit Pflanzenfettsäuren der Kettenlänge C<sub>8-12</sub> oder anderen speziell ausgewählten natürlichen Fettsäuren, Partialglyceridgemische gesättigter oder ungesättigter ebenso auch hydroxylgruppenhaltiger 30 Fettsäuren, Mono- und Diglyceride der C<sub>8/C<sub>10</sub></sub>-Fettsäuren.

Fettsäureester wie Ethylstearat, Di-n-butyryl-adipat, Laurinsäurehexylester, Dipropylenglykolpelargonat, Ester einer verzweigten Fettsäure mittlerer Kettenlänge mit gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge C<sub>16</sub>-C<sub>18</sub>, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Capryl/Caprinsäureester von gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>, Isopropylstearat, Ölsäureoleylester, Ölsäuredecylester, Ethyloleat, Milchsäureethylester, wachsartige Fettsäureester wie künstliches Entenbürzeldrüsenfett, Dibutylphthalat, Adipinsäurediisopropylester, letzterem verwandte Estergemische u.a.

5

Fettalkohole wie Isotridecylalkohol, 2-Octyldodecanol, Cetylstearyl-alkohol, Oleylalkohol.

10

Fettsäuren wie z.B. Ölsäure und ihre Gemische.

Als hydrophile Phase seien genannt:

15 Wasser, Alkohole wie z.B. Propylenglycol, Glycerin, Sorbitol und ihre Gemische.

Als Emulgatoren seien genannt: nichtionogene Tenside, z.B. polyoxyethyliertes Rizinusöl, polyoxyethyliertes Sorbitan-monooleat, Sorbitanmonostearat, Glycerinmonostearat, Polyoxyethylstearat, Alkylphenolpolyglykolether;

20 ampholytische Tenside wie Di-Na-N-lauryl-β-iminodipropionat oder Lecithin;

anionaktive Tenside, wie Na-Laurylsulfat, Fettalkoholethersulfate, Mono/Dialkylpolyglykoletherorthophosphorsäureester-monoethanolaminsalz.

25

Als weitere Hilfsstoffe seien genannt: Viskositätserhöhende und die Emulsion stabilisierende Stoffe wie Carboxymethylcellulose, Methylcellulose und andere Cellulose- und Stärke-Derivate, Polyacrylate, Alginate, Gelatine, Gummi-arabicum, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Copolymere aus Methylvinylether und Maleinsäureanhydrid, Polyethylenglykole, Wachse, kolloidale Kieselsäure oder Gemische der aufgeführten Stoffe.

30

- 50 -

Suspensionen können oral, dermal oder als Injektion angewendet werden. Sie werden hergestellt, indem man den Wirkstoff in einer Trägerflüssigkeit gegebenenfalls unter Zusatz weiterer Hilfsstoffe wie Netzmittel, Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Konservierungsstoffe, Antioxidantien Lichtschutzmittel suspendiert.

5

Als Trägerflüssigkeiten seien alle homogenen Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische genannt.

Als Netzmittel (Dispergiermittel) seien die weiter oben angegebenen Tenside genannt.

10

Als weitere Hilfsstoffe seien die weiter oben angegebenen genannt.

15

Halbfeste Zubereitungen können oral oder dermal verabreicht werden. Sie unterscheiden sich von den oben beschriebenen Suspensionen und Emulsionen nur durch ihre höhere Viskosität.

Zur Herstellung fester Zubereitungen wird der Wirkstoff mit geeigneten Trägerstoffen gegebenenfalls unter Zusatz von Hilfsstoffen vermischt und in die gewünschte Form gebracht.

20

Als Trägerstoffe seien genannt alle physiologisch verträglichen festen Inertstoffe. Als solche dienen anorganische und organische Stoffe. Anorganische Stoffe sind z.B. Kochsalz, Carbonate wie Calciumcarbonat, Hydrogencarbonate, Aluminiumoxide, Kieselsäuren, Tonerde, gefälltes oder kolloidales Siliciumdioxid, Phosphate.

25

Organische Stoffe sind z.B. Zucker, Zellulose, Nahrungs- und Futtermittel wie Milchpulver, Tiermehle, Getreidemehle und -schrote, Stärken.

30

Hilfsstoffe sind Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Farbstoffe, die bereits weiter oben aufgeführt worden sind.

Weitere geeignete Hilfsstoffe sind Schmier- und Gleitmittel wie z.B. Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talkum, Bentonite, zerfallsfördernde Substanzen wie Stärke oder quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Bindemittel wie z.B. Stärke, Gelatine oder lineares Polyvinylpyrrolidon sowie Trockenbindemittel wie mikrokristalline Cellulose.

5

Die Wirkstoffe können in den Zubereitungen auch in Mischung mit Synergisten oder mit anderen Wirkstoffen, die gegen pathogene Endoparasiten wirken, vorliegen. Solche Wirkstoffe sind z.B. L-2,3,5,6-Tetrahydro-6-phenylimidazothiazol, Benzimidazolcarbamate, Praziquantel, Pyrantel, Febantel.

10

Anwendungsfertige Zubereitungen enthalten den Wirkstoff in Konzentrationen von 10 ppm - 20 Gewichtsprozent, bevorzugt von 0,1 - 10 Gewichtsprozent.

15

Zubereitungen, die vor Anwendung verdünnt werden, enthalten den Wirkstoff in Konzentrationen von 0,5 - 90 Gew.-%, bevorzugt von 5 - 50 Gew.-%.

**Beispiel A****In vivo Nematodentest**

- 5      Heterakis spumosa / Maus

Mäuse werden experimentell mit Nematoden der Art Heterakis spumosa infiziert. Zur Infektion wird den Mäusen oral 90 embryonierte Heterakis spumosa Eier appliziert.

- 10     Nach Ablauf der Präpatenzzeit werden die suspendierten Wirkstoffe oral und/oder intraperitoneal am 46. Tag nach der Infektion appliziert.

**Bestimmung der Wirksamkeit:**

- 15     Die Sektion der Mäuse erfolgt am 54. Tag nach der Infektion. Die Auszählung der adulten Parasiten im Colon und Caecum wird mikroskopisch durchgeführt. Der Behandlungserfolg in der Dosisgruppe wird ins Verhältnis zur unbehandelten Kontrollgruppe gesetzt.

- 20     Geprüfte Wirkstoffe und wirksame Dosierungen (Dosis effectiva) sind aus der nachfolgenden Tabelle ersichtlich.

Wirkstoff Beispiel-Nr.	Dosis effectiva in [mg/kg]	Reduktionsrate in [%]
PF 1022A	50	0
1	50	100

**Beispiel B****In vivo Nematodentest**

5      *Haemonchus contortus* / Schaf

Experimentell mit *Haemonchus contortus* infizierte Schafe wurden nach Ablauf der Präpatenzzeit des Parasiten behandelt. die Wirkstoffe wurden als reiner Wirkstoff oral und/oder intravenös appliziert.

10     Der Wirkungsgrad wird dadurch bestimmt, daß man die mit dem Kot ausgeschiedenen Wurmeier vor und nach der Behandlung quantitativ auszählt.

15     Ein völliges Sistieren der Eiausscheidung nach der Behandlung bedeutet, daß die Würmer abgetrieben wurden oder so geschädigt sind, daß sie keine Eier mehr produzieren (Dosis effectiva).

Geprüfte Wirkstoffe und wirksame Dosierungen (Dosis effectiva) sind aus der nachfolgenden Tabelle ersichtlich.

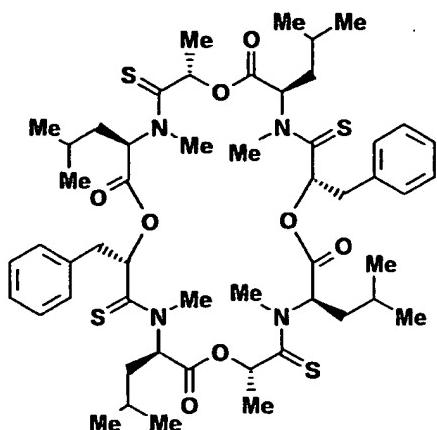
Wirkstoff Beispiel-Nr.	Dosis effectiva in [mg/kg]
Cyclo(-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-PhLac-) <sub>2</sub> PF 1022A Cyclo(-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-4-MorPhLac-) <sub>2</sub>	0.25 0.05
<u>1</u>	0.10
<u>3</u>	0.025
<u>6</u>	0.01
<u>7</u>	0.01
<u>8</u>	0.01
<u>10</u>	0.01
<u>12</u>	0.01

D-4-MorPhLac:

D-4-Morpholinophenyllactat

HerstellungsbeispieleBeispiel 1

- 5 Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenylthiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenylthiolactyl-)



- 10 1,0 g (1,05 mMol) Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenyllactyl-) PF 1022A (vgl. EP-OS 382 173, US-Pat. 5116 815) wurden in 20 ml Toluol mit 1,4 g (3,5 mMol) 2,4-Bis-(4-methoxy-phenyl)-2,4-dithioxo-1,3,2,4-dithiadiphosphetan („Lawesson's Reagens“) versetzt und 3,5 Stunden unter Rückflußtemperatur gerührt.
- 15 Anschließend wird der gesamte Reaktionsansatz auf 0 °C abgekühlt, filtriert und das erhaltene Filtrat im Vakuum eingeengt. Das zurückbleibende Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule (Kieselgel 60 - Merck, Korngröße: 0,04 bis 0,063 mm) zunächst mit dem Fließmittel Methylenechlorid und anschließend mit dem Fließmittel Cyclohexan : Aceton ( 3 : 1 ) chromatographiert. Man erhält 0,46 g (43,6 % der Theorie)
- 20 Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenylthiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenylthiolactyl-).

- 55 -

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,99, 3,06, 3,26, 3,42 (4 x -N-Me); 4,86, 6,42, 6,61 (4 x -N-CH<sub>2</sub>);  
5,31, 5,55, 5,81, 5,89 (4 x -O-CH<sub>2</sub>); 7,26 (Phenyl-H) ppm.

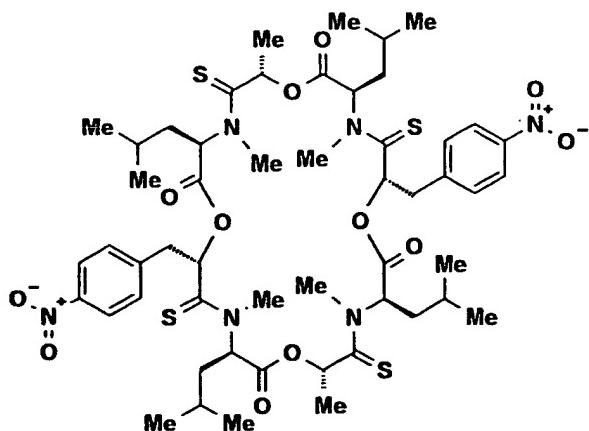
5 LC-MS (sauer) m/z (%): 1013 (M<sup>+</sup>, 100); 310 (21); 274 (30); 198 (42).

C<sub>52</sub>H<sub>76</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S<sub>4</sub> (1013.4)

### Beispiel 2

10

Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-nitro-phenyl-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-nitro-phenylthiolactyl-)



15

Die Thionierung erfolgt analog der Reaktionsvorschrift des Beispiels 1 unter Verwendung von:

20 0,50 g (0,48 mMol) Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-nitro-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-nitro-phenyllactyl-) (vgl. WO 93/19 053, EP-OS 634 408)

- 56 -

0,65 g (1,59 mMol)      2,4-Bis-(4-methoxy-phenyl)-2,4-dithioxo-1,3,2,4-dithiadiphosphetan („Lawesson's Reagens“)  
10 ml      absolutes Toluol

- 5      Das zurückbleibende Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule (Kieselgel 60 - Merck, Korngröße: 0,04 bis 0,063 mm) zunächst mit dem Fließmittel Methylchlorid und anschließend mit dem Fließmittel Cyclohexan : Aceton ( 3 : 1 ) chromatographiert. Man erhält 0,34 g (63,8 % der Theorie) Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolacetyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-nitro-phenylthiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-nitro-phenylthiolactyl-).
- 10

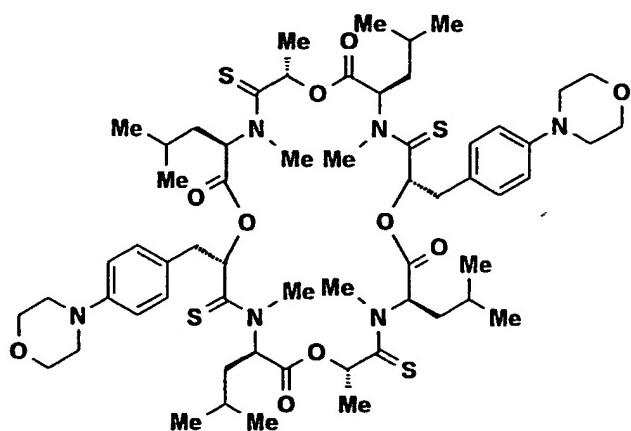
15       $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3,04, 3,09, 3,25, 3,50 (4 x -N-Me); 4,87, 6,38, 6,56, 6,63 (4 x -N- $\text{CH}_2$ ); 5,31, 5,52, 5,81, 5,91 (4 x -O- $\text{CH}_2$ ); 8,17; 7,46 (Aryl-H) ppm.

LC-MS (sauer) m/z (%): 1103 (M+H, 100); 392 (38); 177 (40); 136 (30).  
 $C_{52}\text{H}_{74}\text{N}_6\text{O}_{12}\text{S}_4$  (1103,4)

### Beispiel 3

20      *Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-N-morpholino-phenylthiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-N-morpholino-phenylthiolactyl-)*

- 57 -



Die Thionierung erfolgt analog der Reaktionsvorschrift des Beispiels 1 unter Verwendung von:

5

0,50 g (0,44 mMol) Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-N-morpholino-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-N-morpholino-phenyllactyl-)  
(vgl. WO 93/19 053, EP-OS 634 408)

10 0,60 g (1,48 mMol) 2,4-Bis-(4-methoxy-phenyl)-2,4-dithioxo-1,3,2,4-dithiadiphos-phetan („Lawesson's Reagens“)

10 ml absolutes Toluol

Das zurückbleibende Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule (Kieselgel 60 -  
15 Merck, Korngröße: 0,04 bis 0,063 mm) zunächst mit dem Fließmittel Methylenechlorid und anschließend mit dem Fließmittel Cyclohexan : Aceton ( 3 : 1 ) chromatographiert. Man erhält 0,37 g (70,0 % der Theorie) Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-N-morpholino-phenylthiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-N-morpholino-phenylthiolactyl-).

20

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 3,01, 3,08, 3,26, 3,40 (4 x -N-Me); 3,12, 3,85 (2 x Mor); 4,85, 6,42, 6,62 (4 x -N-CH<sub>2</sub>); 5,30, 5,55, 5,78, 5,88 (4 x -O-CH<sub>2</sub>); 6,81, 7,26 (Aryl-H) ppm.

- 58 -

LC-MS (sauer) m/z (%): 1184 (M+H, 100); 986 (13); 593 (32); 392 (73); 177 (78).

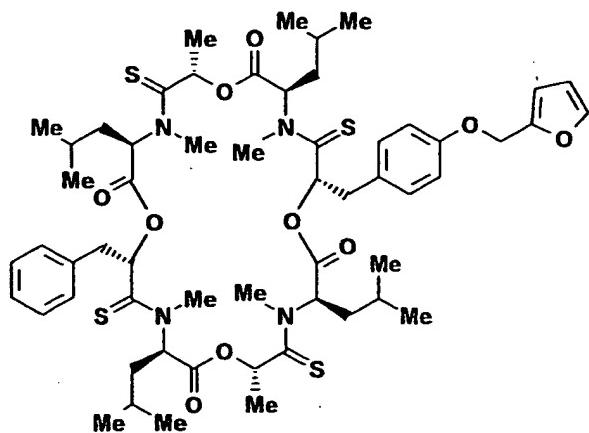
$C_{60}H_{90}N_6O_{10}S_4$  (1183,6)

5

Beispiel 4

*Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(fur-2-yl-methoxy)-phenylthiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenylthiolactyl-)*

10



Die Thionierung erfolgt analog der Reaktionsvorschrift des Beispiels 1 unter Verwendung von:

15

0,50 g (0,48 mMol)      Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(fur-2-yl-methoxy)-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenyllactyl-) (vgl. WO 97/11 064))

20      0,64 g (1,58 mMol)      2,4-Bis-(4-methoxy-phenyl)-2,4-dithioxo-1,3,2,4-dithiadiphosphetan („Lawesson's Reagens“)  
10 ml      absolutes Toluol

Das zurückbleibende Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule (Kieselgel 60 - Merck, Korngröße: 0,04 bis 0,063 mm) zunächst mit dem Fließmittel Methylchlorid und anschließend mit dem Fließmittel Cyclohexan : Aceton ( 3 : 1 ) chromatographiert. Man erhält 0,14 g (26,6 % der Theorie) Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(fur-2-yl-methoxy)-phenylthiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenylthiolactyl-).

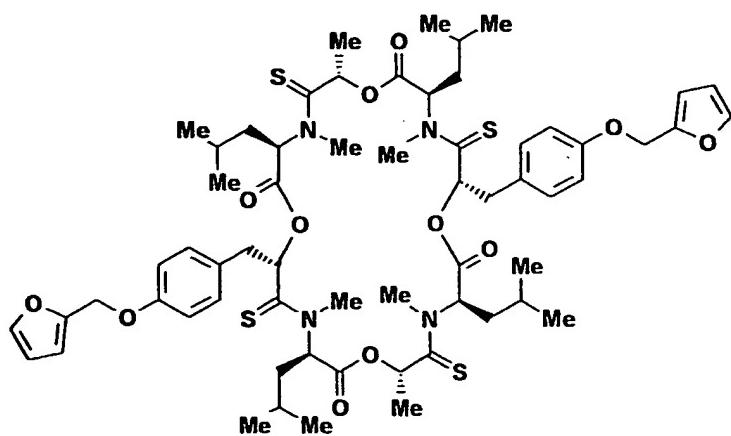
F.: 120-125 °C

10       $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3,15, 3,21, 3,42, 3,57 (4 x -N-Me); 5,03, 6,55, 6,78 (4 x -N-CH<sub>2</sub>);  
5,45, 5,69, 5,89-6,08 (4 x -O-CH<sub>2</sub>); 7,05-7,60 (Aryl-H, Furyl-H) ppm.

15      LC-MS (loop) m/z (%): 1109 ( $\text{M}^+$ , 2); 1108 (3); 370 (15); 274 (32).  
 $C_{57}\text{H}_{80}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}_4$  (1109,5)

### Beispiel 5

20      *Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(fur-2-yl-methoxy)-phenylthiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(fur-2-yl-methoxy)-phenylthiolactyl-)*



- 60 -

Die Thionierung erfolgt analog der Reaktionsvorschrift des Beispiels 1 unter Verwendung von:

- 5      0,50 g (0,44 mMol)      Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(fur-2-yl-methoxy)-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(fur-2-yl-methoxy)-phenyl-lactyl-) (vgl. WO 97/11 064)
- 10     0,58 g (1,44 mMol)      2,4-Bis-(4-methoxy-phenyl)-2,4-dithioxo-1,3,2,4-dithiadiphosphetan („Lawesson's Reagens“)
- 10     10 ml      absolutes Toluol

Das zurückbleibende Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule (Kieselgel 60 - Merck, Korngröße: 0,04 bis 0,063 mm) zunächst mit dem Fließmittel Methylenchlorid und anschließend mit dem Fließmittel Cyclohexan : Aceton ( 3 : 1 ) chromatographiert. Man erhält 0,12 g (22,7 % der Theorie) Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(fur-2-yl-methoxy)-phenylthiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(fur-2-yl-methoxy)-phenylthiolactyl-).

20     F.: 107-110 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 3,01, 3,07, 3,26, 3,41 (4 x -N-Me); 4,96 (2 x -O-CH<sub>2</sub>-); 4,86, 6,42, 6,62 (4 x -N-CH<sub>2</sub>-); 5,32, 5,56, 5,78, 5,85 (4 x -O-CH<sub>2</sub>-); 6,91-7,44 (Aryl-H, Furyl-H) ppm.

25

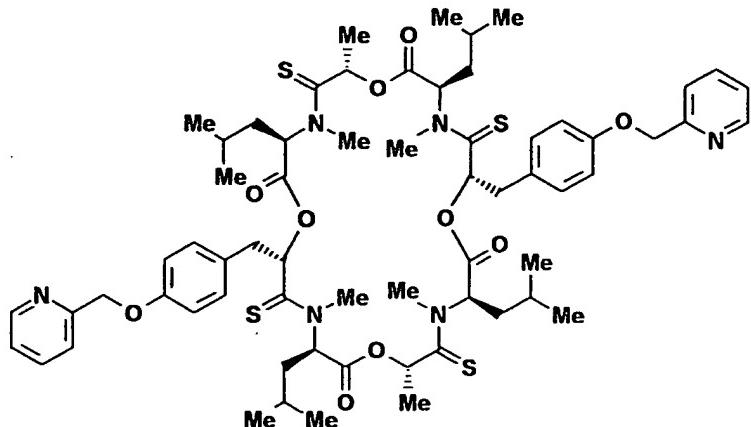
LC-MS (sauer) m/z (%): 1205 (M<sup>+</sup>, 3); 1204 (5); 370 (41); 198 (100).

C<sub>62</sub>H<sub>84</sub>N<sub>4</sub>O<sub>12</sub>S<sub>4</sub> (1205,6)

**Beispiel 6**

Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(pyrid-2-yl-methoxy)-phenylthiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-

5 4-(pyrid-2-yl-methoxy)-phenylthiolactyl-)



Die Thionierung erfolgt analog der Reaktionsvorschrift des Beispiels 1 unter Verwendung von:

0,50 g (0,43 mMol) Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(pyrid-2-yl-methoxy)-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(pyrid-2-yl-methoxy)-phenyllactyl-) (vgI. WO 97/11 064)

15 0,57 g (1,41 mMol) 2,4-Bis-(4-methoxy-phenyl)-2,4-dithioxo-1,3,2,4-dithiadiphosphetan („Lawesson's Reagens“)

10 ml absolutes Toluol

20 Das zurückbleibende Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule (Kieselgel 60 - Merck, Korngröße: 0,04 bis 0,063 mm) zunächst mit dem Fließmittel Methylenchlorid und anschließend mit dem Fließmittel Cyclohexan : Aceton ( 3 : 1 ) chromatographiert. Man erhält 0,16 g (30,9 % der Theorie) Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(pyrid-2-yl-methoxy)-phenylthiolactyl-N-methyl-L-

- 62 -

leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(pyrid-2-yl-methoxy)-phenylthio-lactyl-).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 34,8, 35,2, 37,1, 39,2 (N-Me); 71,8, 73,3, 75,4 (-CH-O-);  
 5 40,1, 40,6 (-CH<sub>2</sub>); 62,3, 62,5, 62,6 (-CH-N-); 121,4, 122,8, 136,9, 149,4 (=CH-, Py); 70,7 (-CH<sub>2</sub>-O-); 115,0, 130,9 (=CH-, Phenyl); 203,2, 203,4, 204,8, 205,7 (N-C=S); 168,8, 169,5, 170,0 (-O-C=O) ppm.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 3,01, 3,19, 3,26, 3,41 (4 x -N-Me); 5,17 (2 x -O-CH<sub>2</sub>-); 4,86,  
 10 6,41, 6,64, 6,66 (4 x -N-CH<sub>2</sub>); 5,31, 5,75, 5,57, 5,85 (4 x -O-CH<sub>2</sub>); 6,91, 7,16  
 (Phenyl-H), 7,24, 7,51, 7,72, 8,59 (Pyridyl-H) ppm.

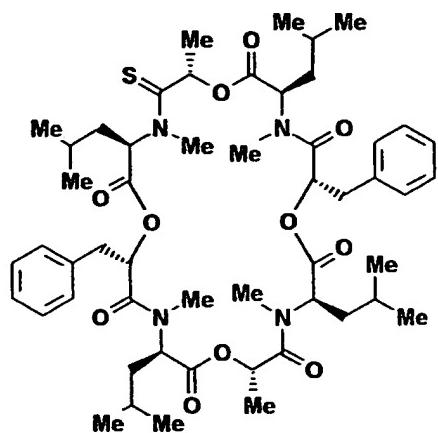
LC-MS (loop) m/z (%): 1228 (M+H, 18); 383 (58); 224 (100).

C<sub>64</sub>H<sub>86</sub>N<sub>6</sub>O<sub>14</sub>S<sub>4</sub> (1227,6)

15

### Beispiel 7

Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenyllactyl-)



1,0 g (1,05 mMol) Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenyllactyl-)

PF 1022A (vgl. EP-OS 382173, US-Pat. 5116815) wurden in 15 ml Tetrahydrofuran bei 0°C mit 0,26 g (0,05 mMol) 2,4-Bis-(4-phenoxy-phenyl)-2,4-dithioxo-1,3,2,4-

5 dithiadiphosphetan („Belleau's Reagens“) versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der gesamte Reaktionsansatz im Vakuum eingengt. Das zurückbleibende Rohprodukt wird zweimal über eine Kieselgelsäule (Kieselgel 60 - Merck, Korngröße: 0,04 bis 0,063 mm) mit dem Fließmittel Cyclohexan : Aceton (3 : 1) chromatographiert. Man erhält 0,12 g (11,8 % der Theorie) 10 Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenyllactyl-).

LC-MS (sauer) m/z (%): 965 (M<sup>+</sup>, 100); 200 (45).

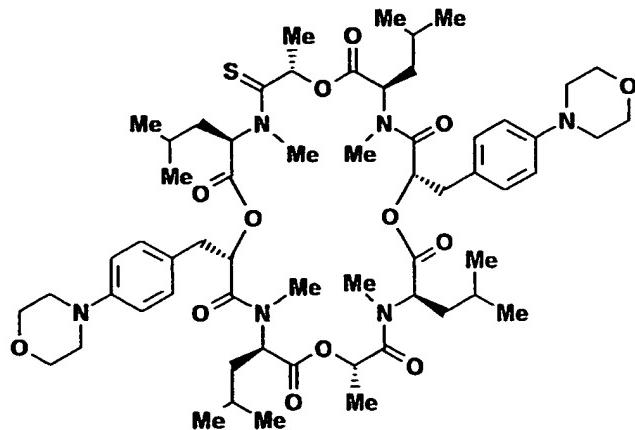
$C_{52}H_{76}N_4O_{11}S$  (965,2)

15

### Beispiel 8

Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-N-morpholino-

20 phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-N-morpholinophenyllactyl-)



Die Thionierung erfolgt analog der Reaktionsvorschrift des Beispiels 7 unter Verwendung von:

- 5            0,41 g (0,37 mMol)      Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-N-morpholino-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-N-morpholino-phenyllactyl-) (vgl. WO 93/19 053, EP-OS 634 408)
- 10          0,36 g (0,73 mMol)      2,4-Bis-(4-phenoxy-phenyl)-2,4-dithioxo-1,3,2,4-dithiadiphosphetan („Belleau’s Reagens“)
- 10          10 ml                    absolutes Toluol

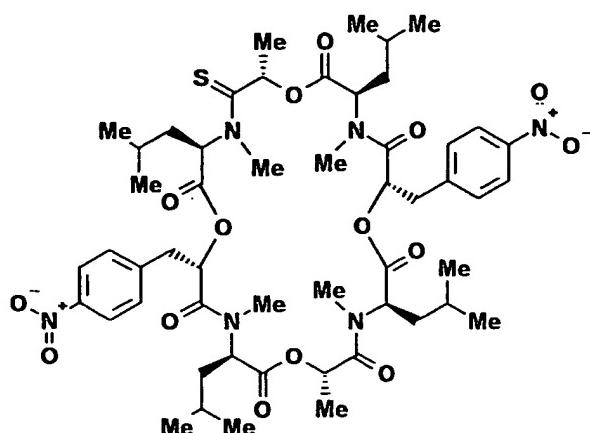
Das zurückbleibende Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule (Kieselgel 60 - Merck, Korngröße: 0,04 bis 0,063 mm) mit dem Fließmittel Cyclohexan : Aceton (3 : 1 ) chromatographiert. Man erhält 0,70 g (16,8 % der Theorie) Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-N-morpholino-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-N-morpholino-phenyllactyl-).

LC-MS (sauer) m/z (%): 1135 ( $M^+$ , 56); 361 (100).  
 $C_{60}H_{90}N_6O_{13}S$  (1135,4)  
20           $R_t$  (HPLC): 16.53 min.

**Beispiel 9**

Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-nitro-phenyl-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-nitro-phenyllactyl-)

5



Die Thionierung erfolgt analog der Reaktionsvorschrift des Beispiels 7 unter Verwendung von:

10

0,50 g (0,48 mMol) Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-nitro-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-nitro-phenyllactyl-) (vgl. WO 93/19 053, EP-OS 634 408)

15

0,24 g (0,48 mMol) 2,4-Bis-(4-phenoxy-phenyl)-2,4-dithioxo-1,3,2,4-dithiadiphosphetan („Belleau's Reagens“)

10 ml absolutes Tetrahydrofuran

20

Man führt das Reaktionsgemisch 24 Stunden bei 50 °C und engt im Vakuum ein. Das zurückbleibende Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule (Kieselgel 60 - Merck, Korngröße: 0,04 bis 0,063 mm) mit dem Fließmittel Cyclohexan : Aceton (4 : 1) chromatographiert. Anschließend wird das Produkt nochmals mittels präparativer HPLC (Gradient: Wasser/Acetonitril) gereinigt. Man erhält 16 mg (3,1 % der Theo-

- 66 -

rie) Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-nitro-phenyl-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-nitro-phenyllactyl-).

LC-MS (sauer) m/z (%): 1056 (M+H, 38).

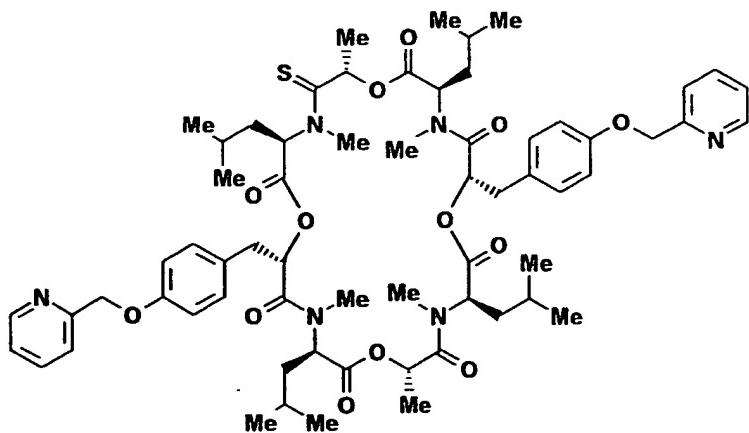
5  $C_{52}H_{74}N_6O_{15}S$  (1055,3)

$R_t$  (HPLC): 17,38 min.

10 **Beispiel 10**

*Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(pyrid-2-yl-methoxy)-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(pyrid-2-yl-methoxy)-phenyllactyl-)*

15



Die Thionierung erfolgt analog der Reaktionsvorschrift des Beispiels 9 unter Verwendung von:

20

0,41 g (0,35 mMol) Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(pyrid-2-yl-methoxy)-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(pyrid-2-yl-methoxy)-phenyllactyl-) (vgl. WO 97/11 064)

- 67 -

0,52 g (1,05 mMol) 2,4-Bis-(4-phenoxy-phenyl)-2,4-dithioxo-1,3,2,4-dithiadiphosphetan („Belleau's Reagens“)  
 10 ml absolutes Tetrahydrofuran

- 5 Das zurückbleibende Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule (Kieselgel 60 - Merck, Korngröße: 0,04 bis 0,063 mm) zunächst mit dem Fließmittel Methylenechlorid und anschließend mit dem Fließmittel Cyclohexan : Aceton ( 4 : 1 ) chromatographiert. Man erhält 53,9 mg (13,0 % der Theorie) Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(pyrid-2-yl-methoxy)-phenyllactyl-N-methyl-L-  
 10 leu-cinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(pyrid-2-yl-methoxy)-phenyllactyl-).

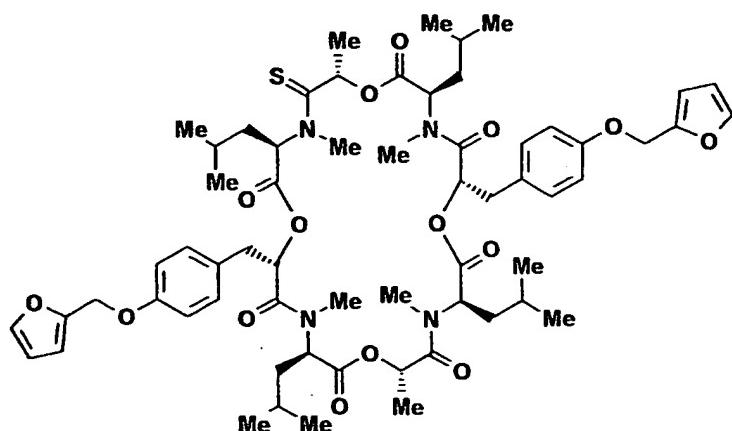
$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 204,9; 205,8 ppm (-NMe-C=S) / 2 Konformationsisomere.

LC-MS (loop) m/z (%): 1179 ( $\text{M}^+$ , 100).

15  $C_{64}H_{86}N_6O_{13}S$  (1179,5)

### Beispiel 11

- 20 Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(fur-2-yl-methoxy)-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(fur-2-yl-methoxy)-phenyllactyl-)



Die Thionierung erfolgt analog der Reaktionsvorschrift des Beispiels 9 unter Verwendung von:

- 5      0,47 g (0,41 mMol) Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-  
        4-(fur-2-yl-methoxy)-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-  
        lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(fur-2-yl-methoxy)-phenyl-  
        lactyl-) (vgl. WO 97/11 064)
- 10     0,20 g (0,41 mMol) 2,4-Bis-(4-phenoxy-phenyl)-2,4-dithioxo-1,3,2,4-dithia-  
      diphosphetan („Belleau's Reagens“)
- 10 ml    absolutes Tetrahydrofuran

Das zurückbleibende Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule (Kieselgel 60 - Merck, Korngröße: 0,04 bis 0,063 mm) zunächst mit dem Fließmittel Methylenchlorid und anschließend mit dem Fließmittel Cyclohexan : Aceton ( 4 : 1 ) chromatographiert. Man erhält 130 mg (27,3 % der Theorie) Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-thio-  
lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(fur-2-yl-methoxy)-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-  
D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(fur-2-yl-methoxy)-phenyllactyl-).

20      $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 204,9; 205,8 ppm (-NMe-C=S) / 2 Konformationsisomere.

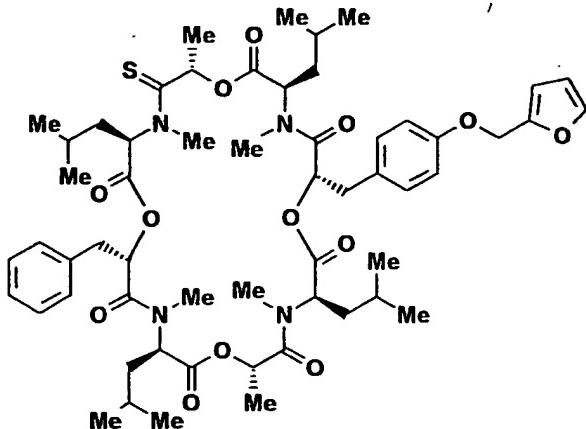
LC-MS (sauer) m/z (%): 1158 (M+H, 100).

$C_{62}H_{84}N_4O_{15}S$  (1157,4)

25     R<sub>t</sub> (HPLC): 17,85 min.

Beispiel 12

5      Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(fur-2-yl-methoxy)-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenyl-lactyl-)



10     Die Thionierung erfolgt analog der Reaktionsvorschrift des Beispiels 9 unter Verwendung von:

15     0,40 g (0,38 mMol) Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(fur-2-yl-methoxy)-phenyllactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenyllactyl-)

(vgl. WO 97/11 064)

0,20 g (0,38 mMol) 2,4-Bis-(4-phenoxy-phenyl)-2,4-dithioxo-1,3,2,4-dithiadiphosphetan („Belleau's Reagens“)

10 ml    absolutes Tetrahydrofuran

20     Das zurückbleibende Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule (Kieselgel 60 - Merck, Korngröße: 0,04 bis 0,063 mm) zunächst mit dem Fließmittel Methylenchlorid und anschließend mit dem Fließmittel Cyclohexan : Aceton ( 4 : 1 ) chromatographiert. Man erhält 46,1 mg (11,4 % der Theorie) Cyclo(-N-methyl-L-leucinyl-D-

- 70 -

thiolactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-4-(fur-2-yl-methoxy)-phenyllactyl-N-methyl-L-leuci-nyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucinyl-D-phenyllactyl-).

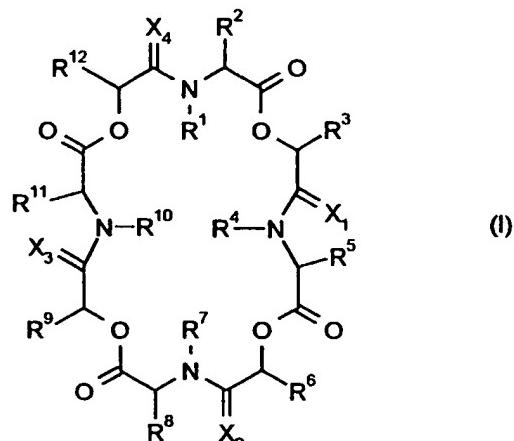
LC-MS (loop) m/z (%): 1061 ( $M^+$ , 100).

5  $C_{57}H_{80}N_4O_{13}S$  (1061,3)

R<sub>t</sub> (HPLC): 17,55 min.

Patentansprüche

1. Cyclische Thiodepsipeptide der allgemeinen Formel (I) und deren Salze,



5

in welcher

R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges  
10 oder verzweigtes C<sub>1-4</sub>-Alkyl stehen,

R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup> und R<sup>11</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges  
oder verzweigtes C<sub>1-8</sub>-Alkyl, C<sub>1-8</sub>-Alkenyl, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-6</sub>-Cyclo-  
alkyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl, Aryl-C<sub>1-2</sub>-alkyl, Hetaryl-C<sub>1-2</sub>-alkyl, Aryl oder Hetaryl  
15 die gegebenenfalls substituiert sind, stehen,

R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> gemeinsam mit den Atomen, an die sie gebunden sind, für einen 5-  
oder 6-gliedrigen Ring stehen, der gegebenenfalls substituiert ist,

20 R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> gemeinsam mit den Atomen an die sie gebunden sind, für einen  
5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring stehen, der gegebenenfalls durch Sauer-  
stoff, Schwefel, Sulfoxy oder Sulfonyl unterbrochen sein kann und ge-  
gebenenfalls substituiert ist,

$R^3$  und  $R^9$  unabhängig voneinander für Wasserstoff, C<sub>1-8</sub>-Alkyl oder Aryl-C<sub>1-2</sub>-alkyl, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl,

5             $R^6$  und  $R^{12}$  unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1-8</sub>-Alkyl, C<sub>1-8</sub>-Alkenyl, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl, Aryl-C<sub>1-2</sub>-alkyl, Hetaryl-C<sub>1-2</sub>-alkyl, Aryl oder Hetaryl die gegebenenfalls substituiert sind, stehen,

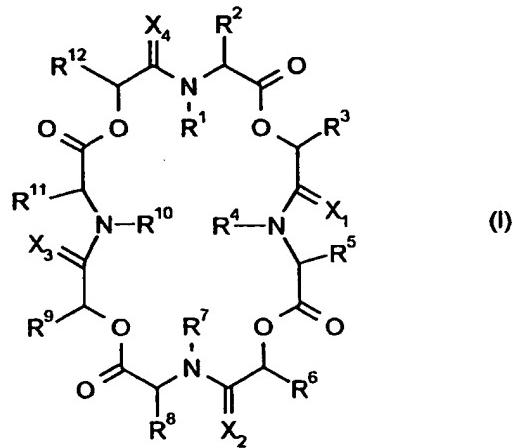
10            und

$X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  und  $X^4$  unabhängig voneinander Sauerstoff oder Schwefel bedeuten, wobei mindestens einer der Reste  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  und  $X^4$  für Schwefel stehen muß,

15            sowie deren optische Isomere und Racemate.

2.            Verfahren zur Herstellung der neuen Thiodepsipeptide der allgemeinen Formel (I) und deren Salze

20



in welcher

R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1-4</sub>-Alkyl stehen,

5

R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup> und R<sup>11</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1-8</sub>-Alkyl, C<sub>1-8</sub>-Alkenyl, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl, Aryl-C<sub>1-2</sub>-alkyl, Hetaryl-C<sub>1-2</sub>-alkyl, Aryl oder Hetaryl die gegebenenfalls substituiert sind, stehen,

10

R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> gemeinsam mit den Atomen, an die sie gebunden sind, für einen 5- oder 6-gliedrigen Ring stehen, der gegebenenfalls substituiert ist,

15

R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> gemeinsam mit den Atomen an die sie gebunden sind, für einen 5- oder 6-gliedrigen Ring stehen, der gegebenenfalls durch Sauerstoff, Schwefel, Sulfoxy oder Sulfonyl unterbrochen sein kann und gegebenenfalls substituiert ist,

20

R<sup>3</sup> und R<sup>9</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, C<sub>1-8</sub>-Alkyl oder Aryl-C<sub>1-2</sub>-alkyl, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl,

25

R<sup>6</sup> und R<sup>12</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1-8</sub>-Alkyl, C<sub>1-8</sub>-Alkenyl, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl, Aryl-C<sub>1-2</sub>-alkyl, Hetaryl-C<sub>1-2</sub>-alkyl, Aryl oder Hetaryl die gegebenenfalls substituiert sind, stehen,

und

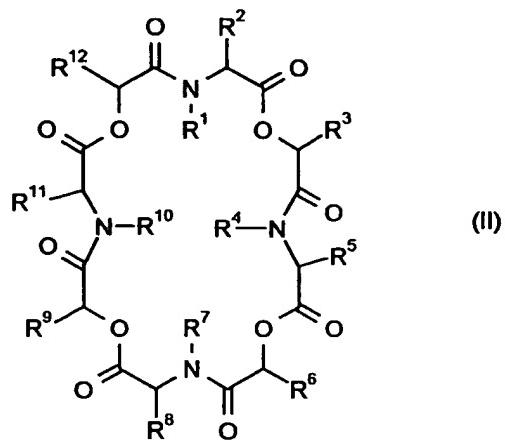
30

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> und X<sup>4</sup> unabhängig voneinander Sauerstoff oder Schwefel bedeuten, wobei mindestens einer der Reste X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> und X<sup>4</sup> für Schwefel stehen muß,

sowie deren optische Isomere und Racemate,

dadurch gekennzeichnet, daß man die Depsipeptide der allgemeinen Formel (II) und deren Salze,

5

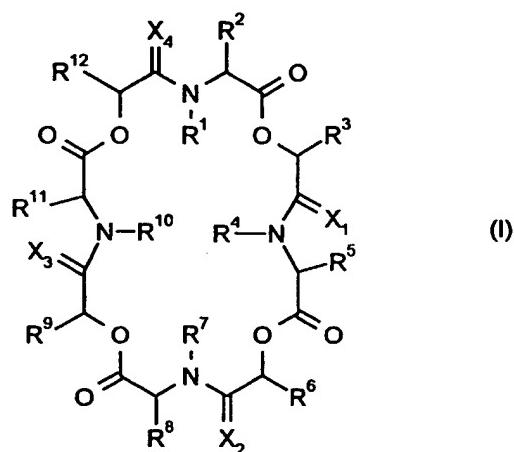


in welcher

10 R<sup>1</sup> bis R<sup>12</sup> und X<sup>1</sup> bis X<sup>4</sup> die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,

in Gegenwart eines geeigneten Schweißungssagens und in Gegenwart eines geeigneten Verdünnungsmittels thioniert.

- 15 3. Thiodepsipeptide, bestehend aus Aminosäuren, Hydroxythiocarbonsäuren und gegebenenfalls Hydroxycarbonsäuren als Ringbausteinen und 24 Ringatomen, der allgemeinen Formeln (I) und deren Salze



in welcher

R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>10</sup> für geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1-4</sub>-Alkyl, insbesondere Methyl, stehen,

5

R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup> und R<sup>11</sup> für C<sub>1-4</sub>-Alkyl, insbesondere Isobutyl, stehen,

10

R<sup>3</sup> und R<sup>9</sup> unabhängig voneinander für C<sub>1-4</sub>-Alkyl oder Aryl-C<sub>1-2</sub>-alkyl, insbesondere Benzyl, stehen,

15

R<sup>6</sup> und R<sup>12</sup> unabhängig voneinander für C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Hetaryl-C<sub>1-2</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy carbonylmethyl, Aryl-C<sub>1-2</sub>-alkyl, insbesondere Benzyl, stehen, wobei als Substituenten genannt seien Wasserstoff, Halogen, Cyan, Carbamoyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, eine Schutzgruppe tragendes Hydroxy oder Hydroxy, C<sub>1-8</sub>-Alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-C<sub>1-4</sub>-alkoxy, C<sub>2-4</sub>-Alkenyloxy, Hetaryl-C<sub>1-4</sub>-alkoxy, wobei die Heterocyclen wiederum substituiert sein können, Nitro, eine Schutzgruppe tragendes Amino oder Amino, eine Schutzgruppe tragendes Amino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy oder Amino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, N-Mono-C<sub>1-6</sub>-alkyl-amino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, N-Methylamino-N,N-Di-C<sub>1-6</sub>-alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, N,N-Di-[(C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl)]amino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino, C<sub>1-4</sub>-Dialkylamino, N,N-Di-[(C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl)]amino-sulfonyl, C<sub>1-4</sub>-Dialkylamino-sulfonyl, Sulfamidyl, C<sub>3-7</sub>

20

5            Cycloalkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkylamino-sulfonyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-amino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylamino-sulfonyl, C<sub>3-7</sub>-Cyclo-alkylamino-(wobei jeweils in Cycloalkyl als ringbildende Atome ein oder mehr Stickstoffatome enthalten und darüber hinaus Sauerstoff- oder Schwefelatome enthalten sein können),

und

(i)

10            X<sup>1</sup>      Schwefel bedeutet,  
X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> und X<sup>4</sup> unabhängig voneinander Sauerstoff oder Schwefel bedeuten,

oder

(ii)

15            X<sup>2</sup>      Schwefel bedeutet,  
X<sup>1</sup>, X<sup>3</sup> und X<sup>4</sup> unabhängig voneinander Sauerstoff oder Schwefel bedeuten,

oder

(iii)

20            X<sup>3</sup>      Schwefel bedeutet,  
X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> und X<sup>4</sup> unabhängig voneinander Sauerstoff oder Schwefel bedeuten,

oder

25            (iv)  
X<sup>4</sup>      Schwefel bedeutet,  
X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> und X<sup>3</sup> unabhängig voneinander Sauerstoff oder Schwefel bedeuten,

30            sowie deren optische Isomere und Racemate.

- 77 -

4. Verwendung von cyclischen Thiodepsipeptiden der Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Bekämpfung von Endoparasiten.
5. Verwendung von cyclischen Thiodepsipeptiden der Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von endoparasitiziden Mitteln.
6. Endoparasitizide Mittel gekennzeichnet durch einen Gehalt an Thiodepsipeptiden der Formel (I) gemäß Anspruch 1 gegebenenfalls in Mischung mit üblichen Verdünnungs- und Zusatzstoffen.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 98/01628

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 6 C07D273/00 A61K31/395

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 718 293 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 26 June 1996 cited in the application see claim 1 -----	1-6
X	WO 96 11945 A (BAYER AG ; SCHERKENBECK JUERGEN (DE); PLANT ANDREW (DE); JESCHKE PE) 25 April 1996 see claim 3 -----	1-6
X	EP 0 685 469 A (MEIJI SEIKA KAISHA) 6 December 1995 cited in the application see claim 1 -----	1-6

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 July 1998

Date of mailing of the international search report

03/08/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gettins, M

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l. Application No.
PCT/EP 98/01628

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 634 408 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 18 January 1995 cited in the application see claim 1 ---	1-6
X	EP 0 626 376 A (BAYER AG) 30 November 1994 cited in the application see claim 1 ---	1-6
X	EP 0 626 375 A (BAYER AG) 30 November 1994 cited in the application see claim 1 ---	1-6
X	EP 0 503 538 A (MEIJI SEIKA KAISHA) 16 September 1992 cited in the application see claim 1 ---	1-6
X	EP 0 382 173 A (MEIJI SEIKA KAISHA) 16 August 1990 cited in the application see claim 1 ---	1-6

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l	Application No
	PCT/EP 98/01628

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0718293	A 26-06-1996	AU 686222 B AU 7546394 A BR 9407711 A US 5646244 A CA 2171088 A CN 1133592 A WO 9507272 A NZ 271739 A		05-02-1998 27-03-1995 12-02-1997 08-07-1997 16-03-1995 16-10-1996 16-03-1995 25-09-1996
WO 9611945	A 25-04-1996	DE 4437198 A AU 3803895 A BR 9509377 A CA 2202751 A CZ 9701123 A EP 0787141 A FI 971610 A HU 77019 A PL 319649 A SK 48697 A		25-04-1996 06-05-1996 18-11-1997 25-04-1996 16-07-1997 06-08-1997 16-04-1997 02-03-1998 18-08-1997 05-11-1997
EP 0685469	A 06-12-1995	AU 6045794 A NO 953244 A US 5747448 A CA 2155871 A CN 1119437 A WO 9419334 A		14-09-1994 11-10-1995 05-05-1998 01-09-1994 27-03-1996 01-09-1994
EP 0634408	A 18-01-1995	AU 669883 B AU 3648393 A US 5514773 A CN 1080932 A WO 9319053 A NZ 249588 A		27-06-1996 21-10-1993 07-05-1996 19-01-1994 30-09-1993 27-08-1996
EP 0626376	A 30-11-1994	DE 4317432 A AU 679724 B AU 6064194 A CA 2124054 A JP 6340694 A NZ 260570 A		01-12-1994 10-07-1997 01-12-1994 27-11-1994 13-12-1994 26-01-1996

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int.	tional Application No
	PCT/EP 98/01628

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0626376 A		US 5717063 A		10-02-1998
		ZA 9403639 A		27-01-1995
EP 0626375 A	30-11-1994	DE 4317457 A		01-12-1994
		AU 682847 B		23-10-1997
		AU 6064294 A		01-12-1994
		CA 2124059 A		27-11-1994
		JP 6340695 A		13-12-1994
		NZ 260571 A		27-02-1996
		US 5777075 A		07-07-1998
		ZA 9403638 A		26-01-1995
EP 0503538 A	16-09-1992	CA 2062376 A		09-09-1992
		JP 5070366 A		23-03-1993
		US 5380745 A		10-01-1995
EP 0382173 A	16-08-1990	AT 131161 T		15-12-1995
		AU 620689 B		20-02-1992
		AU 4921590 A		16-08-1990
		CA 2009508 A		07-08-1990
		CN 1046940 A,B		14-11-1990
		DE 69023934 D		18-01-1996
		DE 69023934 T		14-08-1996
		DK 382173 T		02-01-1996
		ES 2083392 T		16-04-1996
		JP 2608479 B		07-05-1997
		JP 3035796 A		15-02-1991
		NO 176766 B		13-02-1995
		US 5116815 A		26-05-1992

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 98/01628

**A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 6 C07D273/00 A61K31/395

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 6 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 718 293 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 26.Juni 1996 in der Anmeldung erwähnt siehe Anspruch 1	1-6
X	WO 96 11945 A (BAYER AG ;SCHERKENBECK JUERGEN (DE); PLANT ANDREW (DE); JESCHKE PE) 25.April 1996 siehe Anspruch 3	1-6
X	EP 0 685 469 A (MEIJI SEIKA KAISHA) 6.Dezember 1995 in der Anmeldung erwähnt siehe Anspruch 1	1-6

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchebericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"g" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

21.Juli 1998

03/08/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Gettins, M

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Inte	jonales Aktenzeichen
PCT/EP 98/01628	

<b>C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 634 408 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 18.Januar 1995 in der Anmeldung erwähnt siehe Anspruch 1 -----	1-6
X	EP 0 626 376 A (BAYER AG) 30.November 1994 in der Anmeldung erwähnt siehe Anspruch 1 -----	1-6
X	EP 0 626 375 A (BAYER AG) 30.November 1994 in der Anmeldung erwähnt siehe Anspruch 1 -----	1-6
X	EP 0 503 538 A (MEIJI SEIKA KAISHA) 16.September 1992 in der Anmeldung erwähnt siehe Anspruch 1 -----	1-6
X	EP 0 382 173 A (MEIJI SEIKA KAISHA) 16.August 1990 in der Anmeldung erwähnt siehe Anspruch 1 -----	1-6

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

 Internationales Aktenzeichen  
**PCT/EP 98/01628**

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0718293 A	26-06-1996	AU	686222 B	05-02-1998
		AU	7546394 A	27-03-1995
		BR	9407711 A	12-02-1997
		US	5646244 A	08-07-1997
		CA	2171088 A	16-03-1995
		CN	1133592 A	16-10-1996
		WO	9507272 A	16-03-1995
		NZ	271739 A	25-09-1996
WO 9611945 A	25-04-1996	DE	4437198 A	25-04-1996
		AU	3803895 A	06-05-1996
		BR	9509377 A	18-11-1997
		CA	2202751 A	25-04-1996
		CZ	9701123 A	16-07-1997
		EP	0787141 A	06-08-1997
		FI	971610 A	16-04-1997
		HU	77019 A	02-03-1998
		PL	319649 A	18-08-1997
		SK	48697 A	05-11-1997
EP 0685469 A	06-12-1995	AU	6045794 A	14-09-1994
		NO	953244 A	11-10-1995
		US	5747448 A	05-05-1998
		CA	2155871 A	01-09-1994
		CN	1119437 A	27-03-1996
		WO	9419334 A	01-09-1994
EP 0634408 A	18-01-1995	AU	669883 B	27-06-1996
		AU	3648393 A	21-10-1993
		US	5514773 A	07-05-1996
		CN	1080932 A	19-01-1994
		WO	9319053 A	30-09-1993
		NZ	249588 A	27-08-1996
EP 0626376 A	30-11-1994	DE	4317432 A	01-12-1994
		AU	679724 B	10-07-1997
		AU	6064194 A	01-12-1994
		CA	2124054 A	27-11-1994
		JP	6340694 A	13-12-1994
		NZ	260570 A	26-01-1996

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inte	nales Aktenzeichen
	PCT/EP 98/01628

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0626376 A		US ZA	5717063 A 9403639 A	10-02-1998 27-01-1995
EP 0626375 A	30-11-1994	DE AU AU CA JP NZ US ZA	4317457 A 682847 B 6064294 A 2124059 A 6340695 A 260571 A 5777075 A 9403638 A	01-12-1994 23-10-1997 01-12-1994 27-11-1994 13-12-1994 27-02-1996 07-07-1998 26-01-1995
EP 0503538 A	16-09-1992	CA JP US	2062376 A 5070366 A 5380745 A	09-09-1992 23-03-1993 10-01-1995
EP 0382173 A	16-08-1990	AT AU AU CA CN DE DE DK ES JP JP NO US	131161 T 620689 B 4921590 A 2009508 A 1046940 A,B 69023934 D 69023934 T 382173 T 2083392 T 2608479 B 3035796 A 176766 B 5116815 A	15-12-1995 20-02-1992 16-08-1990 07-08-1990 14-11-1990 18-01-1996 14-08-1996 02-01-1996 16-04-1996 07-05-1997 15-02-1991 13-02-1995 26-05-1992